

# **Lyme-Borreliose im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim von Mai 1996 bis April 1998 unter besonderer Berücksichtigung serologischer Aspekte**

Eva Schiller

Aus der  
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
des Klinikums Rosenheim  
Lehrkrankenhaus der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Peter Peller

**Lyme-Borreliose im Krankengut der  
Kinderklinik Rosenheim von  
Mai 1996 bis April 1998  
unter besonderer Berücksichtigung  
serologischer Aspekte**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Eva Schiller

aus  
Rosenheim

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Peller

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Bettina Wilske

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Peter Peller

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2002

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Zielsetzung.....	1
1.2 Geschichte.....	1
1.3 Klinik.....	3
1.3.1 Stadieneinteilung.....	3
1.4 Manifestationen.....	5
1.4.1 Dermatorborreliose.....	5
1.4.1.1 Erythema migrans.....	5
1.4.1.2 Lymphadenosis cutis benigna (LCB).....	7
1.4.1.3 Acrodermatitis chronica atrophicans .....	8
1.4.2 Neuroborreliose:.....	10
1.4.2.1 Meningoradikulitis .....	10
1.4.2.2 Fazialisparese.....	11
1.4.2.3 Seröse Meningitis.....	11
1.4.2.4 Weitere Manifestationen einer Neuroborreliose.....	12
1.4.3 Lyme-Arthritis.....	12
1.4.4 Lyme-Karditis.....	13
1.4.5 Weitere Manifestationen.....	13
1.5 Zecken.....	13
1.6 Erreger.....	16
1.7 Diagnostik.....	18
1.7.1 Direkte Nachweisverfahren.....	18
1.7.1.1 Mikroskopie.....	18
1.7.1.2 Kultureller Nachweis.....	19
1.7.1.3 Polymerase-Kettenreaktion.....	19
1.7.1.4 Nachweis Borrelien-spezifischer Antigene.....	20
1.7.2 Indirekter Erregernachweis.....	20
1.7.2.1 ELISA.....	21
1.7.2.2 Immunoblot.....	22
1.7.2.3 Lymphozyten-Proliferations-Assay.....	23
1.7.3 Rationale Stufendiagnostik.....	23
1.7.4 Schwierigkeiten bei der serologischen Diagnostik und Befundinterpretation.....	24
1.7.4.1 Falsch negative Befunde.....	24
1.7.4.2 Falsch positive Befunde.....	25
1.7.4.3 Schwierigkeiten bei der Interpretation positiver Befunde....	26
1.8 Epidemiologie.....	26
2 Patienten und Methode.....	28
2.1 Patienten.....	28
2.1.1 Borreliose-Serodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr. Mildner - Dr. Rossmann.....	28
2.1.2 Borrelien-Serologie im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim.....	31

2.1.3 Prävalenz von Antikörpern gegen Borrelia burgdorferi bei Kindern im Raum Rosenheim.....	34
2.2 Labormethoden.....	35
2.2.1 ELISA.....	35
2.2.2 Westernblot.....	35
2.3 Bewertung der Serologie.....	36
2.4 Statistisches Verfahren.....	37
3 Ergebnisse.....	38
3.1 Borrelienserodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr.Mildner - Dr. Rossmann.....	38
3.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung der Antikörpervorkommen.....	38
3.1.2 Häufigkeit von Verlaufskontrollen.....	42
3.1.3 Antikörper-Vorkommen bei Liquoruntersuchungen im Laboreinzugsgebiet.....	43
3.2 Prävalenz von Antikörpern gegen Borrelia burgdorferi bei Kindern im Raum Rosenheim.....	44
3.3 Serologie und Manifestation der Borreliose im Krankengut der Kinderklinik .....	45
3.3.1 Borrelienserodiagnostik.....	45
3.3.2 Klinische Manifestationen der Borreliose.....	46
3.3.2.1 Neurologische Manifestationen.....	47
3.3.2.1.1 Fazialisparese.....	47
3.3.2.1.2 Seröse Meningitis.....	48
3.3.2.1.3 Hyperkinetisches Syndrom.....	49
3.3.2.2 Lyme-Arthritis.....	50
3.3.2.3 Erythema migrans .....	51
3.3.3 Vergleich der Borreliosen mit ähnlichen Krankheitsbildern unterschiedlicher Ätiologie im Krankengut der Kinderklinik.....	51
3.3.3.1 Seröse Meningitis .....	51
3.3.3.2 Fazialisparese .....	56
3.3.3.3 Andere Manifestationen.....	60
4 Diskussion.....	61
4.1 Borrelienserodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt – Dr. Mildner – Dr. Rossmann.....	61
4.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung der Antikörpervorkommen.....	61
4.1.2 Schwierigkeiten bei der serologischen Befundinterpretation.....	63
4.1.3 Antikörper-Prävalenz im Liquor im Laboreinzugsgebiet .....	66
4.2 Prävalenz von Antikörpern gegen Borrelia burgdorferi bei Kindern im Raum Rosenheim.....	67
4.3 Manifestation der Borreliose im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim.....	69
4.3.1 Häufigkeit und klinisches Spektrum.....	69
4.3.2 Neuroborreliose.....	70
4.3.2.1 Diagnosekriterien.....	70
4.3.2.2 Anteil der Borreliose als Ursache der peripheren Fazialisparese und aseptischen Meningitis .....	72

4.3.2.3 Klinisches Spektrum und Differentialdiagnose der Neuroborreliose.....	74
4.3.2.4 Diagnostik.....	75
4.3.2.5 Therapie und Verlauf.....	78
4.3.3 Lyme-Arthritis.....	79
4.3.4 Erythema migrans .....	81
5 Zusammenfassung.....	83
6 Literaturverzeichnis.....	86
7 Abbildungsverzeichnis.....	101
8 Anhang.....	103

# **1 Einleitung**

## **1.1 Zielsetzung**

Die Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung. Nach Entdeckung des Erregers wurden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Manifestationen aufgeklärt. Mit zunehmender Information über die Erkrankung stieg die Anzahl der diagnostizierten Borreliosefälle [30].

Die Umgebung von Rosenheim entspricht mit ihren geografischen und klimatischen Gegebenheiten den Anforderungen, die Zecken an ihren Lebensraum stellen. Mit dem Vorkommen von Zecken steigt auch die Anzahl der durch sie übertragenen Zoonosen.

Ziel dieser Arbeit war es, das Krankengut der Kinderklinik Rosenheim auf Borreliosefälle hin zu untersuchen und die Häufigkeit der verschiedenen Manifestationen festzustellen. Vergleichend wurden die Ergebnisse sämtlicher Antikörperbestimmungen gegen *Borrelia burgdorferi*, die im selben Labor im Untersuchungszeitraum eingegangen waren hinzugezogen. Es sollte ein Zusammenhang zwischen Alter, Auftretenshäufigkeit und verschiedenen Laborkonstellationen untersucht werden.

Bislang lagen keine Daten über das Vorkommen von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern in Südbayern vor. Um positive serologische Ergebnisse bei der Diagnosestellung besser werten zu können, wurde deshalb die Antikörperprävalenz gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern im Einzugsgebiet des Klinikums ermittelt.

## **1.2 Geschichte**

Verschiedene Krankheitsformen, die zu dem komplexen Krankheitsbild der Borreliose gehören, wurden bereits Ende des letzten Jahrhunderts beschrieben. So erwähnte Buchwald 1883 [25] „Einen Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie“, die *Acrodermatitis chronica atrophicans*. 1910 berichtete Afzelius [2] auf einer Sitzung der Stockholmer Dermatologischen

Gesellschaft von einem Erythema migrans und vermutete bereits den Zusammenhang mit einem Zeckenstich. Eine weitere dermatologische Manifestation, die Lymphadenosis cutis benigna, wurde von Bäfverstedt 1943 [9] erstbeschrieben. Mit der „Paralysie par les tiques“ wurde erstmalig eine Meningoradikulitis, die nach einem Zeckenstich und Erythema migrans auftrat, von Garin und Bujadoux 1922 [57] erwähnt. Es folgten mehrere Arbeiten von Hellerström 1930/51 [80, 81], Bannwarth 1941/44 [10, 11], Zellweger 1946 [193] und Schaltenbrand 1949 [158] über die lymphozytäre Meningoradikulitis sowie die chronisch allergische, bzw. chronisch aseptische Meningitis. Es wurde die Übertragung durch Arthropoden angenommen und auf den Zusammenhang zwischen einer Neuroborreliose und einem vorausgegangenen Erythema migrans hingewiesen. Erfolgreiche Übertragungsversuche von Acrodermatitis chronica atrophicans, Erythema migrans und Lymphadenosis cutis benigna bestärkten den Verdacht, dass es sich um eine Infektionskrankheit handelte [60, 61, 20, 135]. Obwohl das Ansprechen der Erkrankung auf Penicillin [184, 85] auf eine bakterielle Infektion hinwies und Lehnhof 1947 [133] der mikroskopische Nachweis von Spirochäten in einer Hautbiopsie aus einem Erythema migrans gelang, wurden bis in die siebziger Jahre Arboviren als Erreger vermutet [119].

Mitte der siebziger Jahre wurde in den Vereinigten Staaten der Rheumatologe Steere [177] durch eine Elterninitiative auf das gehäufte Auftreten von Arthritiden in Lyme, Connecticut, aufmerksam. Klinische und epidemiologische Studien wiesen auf einen Zusammenhang zwischen einem Zeckenstich, einem Erythema migrans und den Arthritiden hin. 1982 wurden von Burgdorfer und Barbour [27] bislang nicht klassifizierte Spirochäten im Darm von Zecken isoliert. Diese reagierten mit Antikörpern im Serum von Patienten mit Lyme-Arthritis. Die neuentdeckte Spirochäten-Spezies wurde nach dem Erstbeschreiber *Borrelia burgdorferi* benannt. In der folgenden Zeit gelang zahlreichen Forschergruppen die Isolierung von Borrelien aus Blut, Haut und Liquor erkrankter Personen [14, 16, 104, 125].



## 1.3 Klinik

### 1.3.1 Stadieneinteilung

Bei der Borreliose handelt es sich um eine in Stadien ablaufende Multisystemerkrankung, die zahlreiche Organe betreffen kann, sich aber vorwiegend an der Haut, dem Nervensystem und den Gelenken manifestiert. Die Stadieneinteilung erfolgt klinisch nach dem Krankheitsbild bzw. der Krankheitsdauer. Die Einteilung unterscheidet zwischen einem frühen lokalisierten Stadium, ein Stadium der frühen Streuung und akuten Organmanifestation und der Späterkrankung (chronische Organmanifestation). Es können alle drei Stadien der Reihe nach durchlaufen oder ein Stadium übersprungen werden. Auch kann sich die Krankheit in jedem Stadium erstmanifestieren.

<b>Stadium I</b> <b>lokalisierte Infektion</b>	<b>Stadium II</b> <b>frühe disseminierte Infektion</b>	<b>Stadium III</b> <b>persistierende Infektion</b>
Dermatoborreliose Erythema migrans Lymphadenosis cutis benigna unspezifische Krankheitssymptome (Arthralgien, Myalgien, Fieber)	Dermatoborreliose sekundäres Erythema migrans Neuroborreliose Meningitis Enzephalitis Radikulitis Neuritis internistische Manifestationen Karditis Hepatitis rheumatologische Manifestationen Arthritis Myositis Ophthalmoborreliose	Dermatoborreliose Acrodermatitis chronica atrophicans Neuroborreliose progressive Enzephalomyelitis periphere Neuropathie rheumatologische Manifestationen chronisch rezidivierende - Arthritis

Nach dem Stich einer infizierten Zecke kommt es je nach Saugdauer in 7 - 75% zu einer Infektion. Die Manifestationsrate der Borreliose beträgt ca. 5%, in den übrigen Fällen treten keine klinischen Symptome auf [133]. Es kann jedoch zur Serokonversion kommen.

#### Stadium I:

Innerhalb vom fünf bis 48 Tagen nach dem Zeckenstich tritt ein Erythema migrans auf. Ca. 20% der Patienten geben außerdem allgemeine Krankheitssymptome in Form von Muskel- und Gliederschmerzen an. Ohne antibiotische Therapie heilt die Infektion in diesem Stadium in über 90% folgenlos aus [133].

#### Stadium II:

Es beginnt zwei bis zehn Wochen nach dem Zeckenstich. 14% der Patienten durchlaufen das Stadium I asymptomatisch und zeigen primär die Zeichen einer Organmanifestation. Ohne Antibiose kann es nach wochen- bis monatelangem Krankheitsverlauf zu Spontanremissionen kommen.

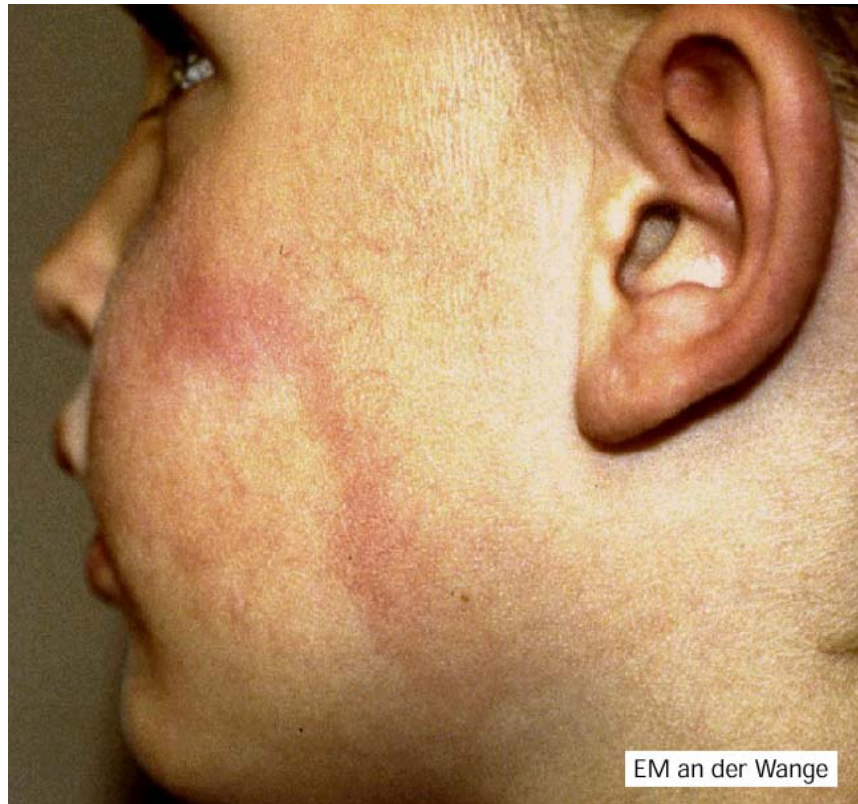
#### Stadium III:

Die Inkubationszeit beträgt Monate bis Jahre und ist auf Grund des langen Zeitraumes schwierig einzugrenzen. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch-progredient. Es kommt unbehandelt zu Organzerstörungen. Spontane Ausheilungen treten in diesem Stadium nicht mehr auf.

## 1.4 Manifestationen

### 1.4.1 Dermatorborreliose

#### 1.4.1.1 Erythema migrans



*Abbildung 1: Erythema migrans an der Wange*

Das Erythema migrans ist mit 65 - 75% das häufigste lokale Leitsymptom der Borreliose. Es tritt wenige Tage bis mehrere Wochen nach einem Zeckenstich auf, entwickelt sich als scharf begrenztes Erythem um den Einstich herum, breitet sich rasch zentrifugal aus und blasst zentral ab. Dort findet sich ein lymphozytäres Knötchen. Nach den Kriterien des Center for Disease Control (CDC) wird ein Mindestdurchmesser von 5 cm gefordert. Nur ca. 40% der Patienten können sich an einen Zeckenstich erinnern. Im Bereich des Erythems können Dysästhesien im Sinne einer lokalen Neuritis auftreten sowie bei ca. 20% der Patienten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Arthralgien und Myalgien. Patienten mit Allgemeinsymptomen zählen häufiger zu den Erkrankten, die spätere Stadien entwickeln [133]. Während

das Erythema migrans bei Erwachsenen hauptsächlich an den unteren Extremitäten auftritt, ist es bei Kindern meistens am Kopf lokalisiert. Dies ist auf die unterschiedliche Lokalisation des Zeckenstiches in Abhängigkeit von der Körpergröße zurückzuführen. Eine Spontanremission ist häufig und tritt im Mittel innerhalb von 28 Tagen auf. Es können auch Lokalrezidive oder multiple Erytheme als Zeichen einer hämatogenen Streuung vorkommen. Differentialdiagnostisch ist eine Insektenstichreaktion zu unterscheiden, die bereits in den ersten Stunden nach dem Stich auftritt und meist einen geringeren Durchmesser hat. Ferner ist die Tinea corporis und das Erysipel zu bedenken.

Aus Randbiopsien des Erythema migrans können Borrelien mikroskopisch und kulturell nachgewiesen werden. Der serologische Antikörpernachweis ist allerdings bei 40 - 80% der Patienten negativ [16, 70, 6, 191, 164, 15].

#### 1.4.1.2 Lymphadenosis cutis benigna (LCB)



*Abbildung 2: Lymphadenosis cutis benigna am Ohrläppchen*

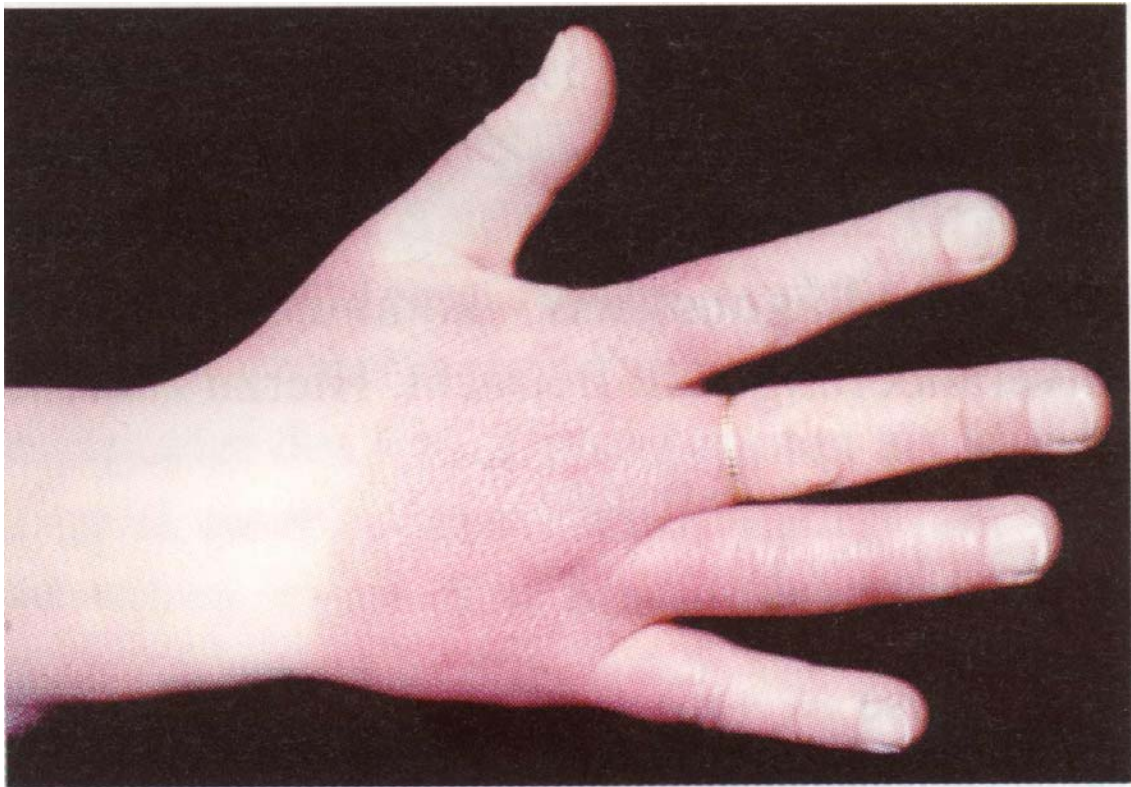
Eine weitere dermatologische Manifestation der Borreliose, die deutlich seltener als das Erythema migrans beobachtet wird, ist die LCB. Sie tritt sowohl als Frühmanifestation als auch im Rahmen einer Acrodermatitis chronica atrophicans auf. Häufig werden dabei Allgemeinsymptome oder das gleichzeitige Auftreten einer Neuroborreliose beobachtet. Im Gegensatz zum Erythema migrans persistiert die LCB über Wochen und Monate. Sie wird überwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet.

Durch massive lymphozytäre Infiltration von Kutis und/oder Subkutis kommt es zu einem lividrötlichen solitären Tumor von 0,5 bis 5 cm Größe. Prädilektionsstellen sind bei Kindern das Ohrläppchen, bei Erwachsenen überwiegend Mamillen oder Skrotum.

Serologisch sind in 74% der Fälle Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar [8].

Differentialdiagnostisch sind die Insektenstichreaktion, Sarkoidose, das Histiozytom, B-Zell-Hautlymphome und der Lupus erythematodes zu unterscheiden.

#### **1.4.1.3 Acrodermatitis chronica atrophicans**



*Abbildung 3: Acrodermatitis chronica atrophicans, akutes Stadium*

Bei der Acrodermatitis chronica atrophicans handelt es sich um die typische Spätmanifestation der Dermatorreliose. Sie tritt überwiegend bei Erwachsenen auf, wobei Frauen häufiger betroffen sind. Die Inkubationszeit beträgt Monate bis Jahre. Spontanremissionen wurden nicht beobachtet.





*Abbildung 4: Acrodermatitis chronica atrophicans, chronisches Stadium*

Der Krankheitsverlauf ist biphasisch. Das frühe akut-entzündliche Stadium (Abbildung 3) äußert sich durch livid-rötliche Erytheme oder Schwellungen an den Extremitätenstreckseiten. Es geht unbehandelt in ein chronisch-atrophisches Stadium (Abbildung 4) mit zunehmender Atrophie von Dermis und Epidermis über. Die Haut wird dünn, haarlos und wie Zigarettenpapier fältelbar. Die tieferliegenden Venen treten durch das Schwinden des subkutanen Fettgewebes deutlich hervor. Es kann zu streifenförmigen Rötungen über Ulna und Tibia, zu überschießender Bindegewebsneubildung und Sklerosierungen an den Unterschenkeln sowie zur Ausbildung von fibrinoiden Knoten in Gelenknähe kommen. Häufig tritt eine Acrodermatitis chronica atrophicans-assoziierte periphere Neuropathie [105, 106, 133] auf.

Neben dem klinischen Befund und typischen histopathologischen Veränderungen ist die Diagnose einer Acrodermatitis chronica atrophicans zuverlässig.

sig serologisch zu stellen. Bei sämtlichen Patienten werden IgG-Antikörper nachgewiesen, in der Regel sogar hochtitrig.

#### **1.4.2 Neuroborreliose:**

*Borrelia burgdorferi* kann das gesamte Nervensystem befallen. Daher ist das klinische Spektrum der Neuroborreliose sehr vielfältig, folgt aber häufig bestimmten Mustern. Die Patienten entwickeln eine seröse Meningitis, Radikuloneuritis oder kraniale Neuropathie. Diese Krankheitsbilder können sowohl isoliert als auch kombiniert auftreten.

10 bis 12% der Patienten mit Borreliose entwickeln eine Neuroborreliose. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 5,8 bis 10 pro 100000 [133]. Während bei Erwachsenen die spinale Meningoradikulitis, das Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom die häufigste neurologische Manifestation der Borreliose ist, sind für das Kindesalter die akute periphere Fazialisparese sowie die seröse Meningitis typisch und machen dort 80% der Neuroborreliosen aus. Eine mögliche Erklärung für diese Häufigkeitsverteilung ist, dass Kinder meist in der Kopf-Halsregion, Erwachsene an Rumpf und unteren Extremitäten gestochen werden und dort ein Erythema migrans entwickeln [32].

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer Neuroborreliose ist eine Liquoruntersuchung nötig. Der typische Befund ist eine vorwiegend lymphoplasmazelluläre Pleozytose, eine Erhöhung des Gesamteinweißes und der Nachweis der intrathekalen Antikörperbildung gegen *Borrelia burgdorferi*.

##### **1.4.2.1 Meningoradikulitis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom)**

Die Meningoradikulitis ist das typische Erscheinungsbild der Neuroborreliose beim Erwachsenen und bei Kindern nur selten anzutreffen. Sie äußert sich in nachts verstärkten, sehr unangenehmen, brennenden radikulären Schmerzen



und Dysästhesien. Die häufigsten Lokalisationen sind Schultergürtel und Lumbalbereich mit Ausstrahlung in die Extremitäten. Jeder zweite bis dritte Patient entwickelt zusätzliche Hirnnervenausfälle [133].

#### **1.4.2.2 Fazialisparese**

Die akute periphere Fazialisparese ist das Leitsymptom der Neuroborreliose im Kindes- und Jugendalter, wobei Jungen doppelt so häufig betroffen sind wie Mädchen. Die Latenzzeit zwischen Stich und Auftreten der neurologischen Ausfälle beträgt zwei Wochen bis drei Monate. Deshalb liegt der Erkrankungsgipfel in den Sommer- und Herbstmonaten. Eine bilaterale Fazialisparese ist insgesamt selten und gilt als spezifisch für eine Neuroborreliose. Sie tritt konsekutiv nach einem mehrtägigen Intervall auf. Begleitende meningeale Reizsymptome werden bei 25% der betroffenen Kinder beschrieben und weisen auf eine Borrelieninfektion als Ursache der Fazialisparese hin [32].

#### **1.4.2.3 Seröse Meningitis**

Die zweithäufigste Manifestation einer Neuroborreliose im Kindesalter ist die seröse Meningitis. Nach Christen [32] ist die Borreliose nach den Enterovirusinfektionen und Mumpserkrankungen die dritthäufigste verifizierbare Ursache der serösen Meningitis im Kindesalter. Sie tritt wie die Fazialisparese überwiegend von Juni bis Oktober auf.

Die akute Verlaufsform imponiert durch Kopfschmerzen, Meningismus, Erbrechen und reduzierten Allgemeinzustand. Es gibt auch protrahiert verlaufende Meningitiden, die sich nur durch rezidivierende/ständige leichte bis mittelschwere Kephalgien ohne meningeale Zeichen, beeinträchtigtem Allgemeinzustand und ausgeprägte Appetitlosigkeit äußern.

#### **1.4.2.4 Weitere Manifestationen einer Neuroborreliose**

Weitere, jedoch seltene Manifestationen der Neuroborreliose sind andere Hirnnervenausfälle, der Pseudotumor cerebri, die zerebrovaskuläre Verlaufsform mit apoplektiformer Symptomatik, die Enzephalitis und die Enzephalopathie. [132, 133]

#### **1.4.3 Lyme-Arthritis**

Der Anteil der Lyme-Arthritis an allen Borreliose-Erkrankungen liegt in Deutschland bei 8-10%, laut CDC (1990-1993) in den USA bei 41% [133]. In einer prospektiven Studie [89] an deutschen Kindern lag die Inzidenz bei 4/100000. Zu unterscheiden sind begleitende Arthralgien und Myalgien, die in 20 - 50% im Frühstadium anderer Borreliosemanifestationen angegeben werden.

Die Inkubationszeit beträgt ca. sechs Monate, wobei auch extreme Latenzzeiten von Tagen bis hin zu zwei Jahren beschrieben wurden. 30 - 50% der Patienten geben einen vorausgegangenen Zeckenstich und/oder ein Erythema migrans an.

Es handelt sich um eine Mono- oder Oligoarthritis mit bevorzugtem Befall der großen Gelenke, v.a. des Kniegelenkes (80-94%). Klinisch stehen erhebliche Gelenkergüsse im Vordergrund. Heftige Arthralgien, Überwärmung und Rötung können auftreten. Zeichen einer synovialen Reizung können aber auch fehlen. Typischerweise verläuft die Arthritis in Schüben, die wenige Tage bis mehrere Monate andauern können mit längeren beschwerdefreien Intervallen. Meist kommt es zu einer Spontanheilung. Antibiotisch behandelt heilt sie in ca. 90% der Fälle aus. Auch bei den übrigen 10% persistierender Entzündungen kann es noch zu Spontanremissionen kommen [34]. Nur selten resultieren dauerhafte Gelenkschäden.

Radiologisch oder durch Synovialbiopsie lässt sich die Lyme-Arthritis nicht von anderen Arthritiden unterscheiden. Serologisch sind spezifische Antikörper nachweisbar.

#### **1.4.4 Lyme-Karditis**

Die entzündliche Herzbeteiligung ist selten und wird bei Erwachsenen mit 0,2-6% in Europa und 8% in den Vereinigten Staaten abgegeben. Bei Kindern liegen nur einzelne Fallbeschreibungen vor. Die Karditis manifestiert sich meist als AV-Blockierung, ist überwiegend von kurzer Dauer und gut rückbildungsfähig [5, 34, 133, 173].

#### **1.4.5 Weitere Manifestationen**

Eine weitere Manifestation der Borreliose ist die Ophthalmoborreliose. Dabei können alle Abschnitte des Auges und seine Anhangsgebilde in Mitleidenschaft gezogen werden.

Bei Patienten mit Borreliosen wurden mäßige Anstiege der Lebertransaminasen im Sinne einer Begleithepatitis festgestellt [124]. Ein Bakteriennachweis in Leberbiopsien wurde bisher nicht beschrieben [133].

### **1.5 Zecken**

Der häufigste und am besten untersuchte Vektor der Borreliose ist die Schildzecke, obwohl Borrelien auch in anderen saugenden Insekten nachgewiesen wurden [111, 147]. In Europa ist *Ixodes ricinus*, der gemeine Holzbock, die verbreitete Spezies. Zecken gehören zur Klasse der Spinnentiere und sind hämatophage Ektoparasiten. Dadurch spielen sie als Überträger von Mikroorganismen eine große Rolle.



Abbildung 5: *Ixodes ricinus* (Nymphe)

Schildzecken finden sich in den gemäßigten Klimazonen auf der ganzen Welt bis in Höhen von 1500-2000 Meter über NN. Bevorzugt werden Standorte mit gemäßigten Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit, wie sie vor allem an den Rändern von Laub- und Mischwäldern mit krautigem Unterwuchs und Wiesen zu finden sind. Zecken kommen aber auch in Hecken, in Parks und bewohnten Gebieten vor [63].

Die Entwicklung von *Ixodes ricinus* vom Ei zur ausgewachsenen Zecke durchläuft in ihrer zweijährigen Dauer drei Phasen (Abbildung 6 ): Aus dem Ei schlüpft eine 0,6 bis 1,3 mm große, sechsbeinige Larve, die sich nach einer Blutmahlzeit an kleinen Wirbeltieren und Vögeln zu einer 1 bis 2 mm großen, achtbeinigen Nymphe häutet. Diese benötigt kleine Säugetiere zum Blutsaugen. Nach Verlassen des Wirtes erreicht die Zecke nach einer erneuten Häutung und Reifung das Erwachsenenstadium. Das geschlechtsreife Weibchen sucht nun nach neuen Wirten, wobei es an Pflanzen hochklettert und dort von Menschen oder Tieren abgestriffen wird.

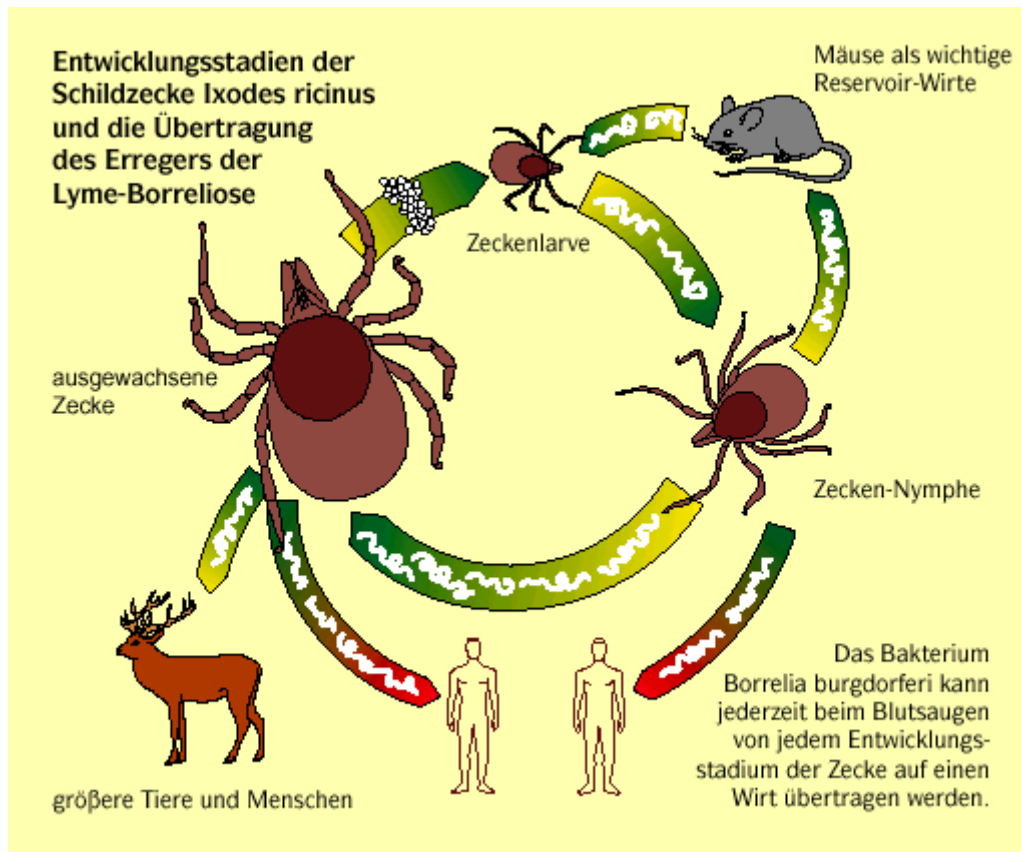


Abbildung 6: Zeckenzyklus

Die Ortung eines geeigneten Wirtes durch die augenlosen Zecken erfolgt durch Erfassung von Wärmestrahlung, Kohlendioxid-Konzentration in der Umgebungsluft und Bodenerschütterung. Auf dem Wirt suchen Zecken mittels Sinnesborsten nach einer günstigen Saugstelle, meist intertriginös. Mit ihren Mundwerkzeugen durchstechen sie die Haut ihres Opfers, wobei wegen der anaesthetischen Wirkung des Speichels der Stich oft unbemerkt bleibt. Dort saugen sie mehrere Tage bis Wochen und vergrößern sich dabei bis auf das Fünffache. Die Befruchtung der Eier durch das Männchen findet auf dem Wirt statt. Danach lässt sich das Weibchen zur Eiablage auf den Boden fallen. Insgesamt sind drei Blutmahlzeiten für einen Zeckenzyklus nötig, wobei ein- bis zweijährige Hungerperioden überstanden werden können.

Die Borrelien befinden sich im Dünndarm der infizierten Zecken. Die Übertragung auf den Wirt erfolgt durch Regurgitation des Darminhaltes während

des Saugaktes oder über das Einbringen von infiziertem Speichel. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Saugdauer und Infektionswahrscheinlichkeit. Das Infektionsrisiko kann deshalb durch frühzeitiges Entfernen der Zecke reduziert werden [99, 141, 168]. Der Einfluss der Entfernungsmethode auf die Wahrscheinlichkeit einer Erregerübertragung wird unterschiedlich beurteilt [22, 99].

Zecken können ihre Wirte in allen drei Entwicklungsstadien infizieren, wobei Nymphen den Hauptvektor ausmachen. Kleinnager bilden das Erregerreservoir für *Borrelia burgdorferi*, die in den asymptomatischen Tieren über Jahre überdauern kann. Vögel verbreiten infizierte Zecken über weite Entfernungen. Eine transovarielle Übertragung der Borrelien bei Zecken ist möglich, spielt aber eine untergeordnete Rolle [28, 192].

## **1.6 Erreger**

*Borrelia burgdorferi* gehört zur Familie der Spirochaetaceae und ist ein bewegliches spiralförmiges Bakterium von bis zu 30 µm Länge und 0,2 µm Breite (Abbildung 7).

Borrelien sind von einer 2 bis 10 nm dicken amorphen mukoiden Schicht umgeben. Die darunterliegende trilaminare Membran umschließt den periplasmatischen Raum, in dem sich die Endoflagellen befinden. Der protoplasmatische Zylinder ist von der inneren Membran umgeben und enthält neben dem linearen Chromosom bis zu 20 verschiedene lineare und zirkuläre Plasmide, die in einer oder nur wenigen Kopien vorliegen. Deshalb kann ein Plasmidverlust die Oberflächenproteine und somit die Antigenstruktur verändern. Dadurch kann es auch zum Verlust der Infektiosität oder zur Begünstigung der Erregerpersistenz kommen, da sich die Immunantwort des Wirtes der neuen Membranstruktur anpassen muss.

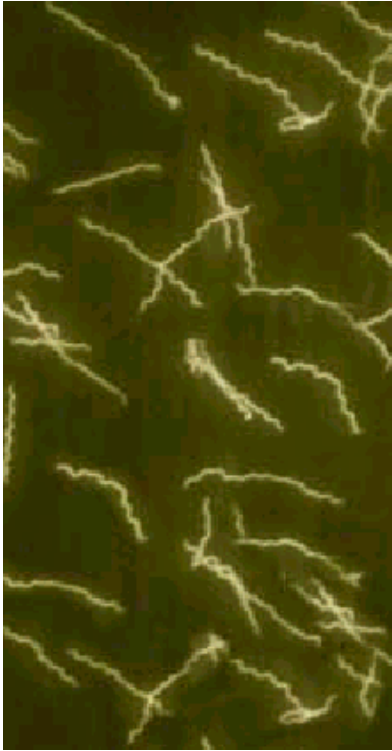


Abbildung 7: *Borrelia burgdorferi*

Das Fehlen von Genen, die die Synthese von Aminosäuren, Fettsäuren, Nukleotiden und die Enzyme der Atmungskettenphosphorylierung kodieren, macht ein Überleben nur in einem Wirtsorganismus möglich, der die Nährstoffzufuhr sichert. Deshalb ist zur Anzucht ein komplexes Zellkulturmedium mit Zusatz von Serum nötig (modifiziertes Barber-Stoenner-Medium). Unter mikraerophilen Bedingungen bei einem Temperaturoptimum von 30 bis 34 °C beträgt die Generationszeit 7 bis 20 Stunden. Lichtmikroskopisch können die gramnegativen Bakterien im Phasenkontrastmikroskop oder Dunkelfeldmikroskop nachgewiesen werden.

*Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) läßt sich durch molekulargenetische Untersuchungsmethoden in zehn Genospezies unterteilen. Von humanpathogener Bedeutung sind nur die drei Stämme *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii*, die nach ihren membranständigen Lipoproteinen in sieben OspA- und 13 OspC-Serotypen<sup>1</sup> weiter differenziert werden können [133, 151, 190].

In Nordamerika kommt ausschließlich *Borrelia burgdorferi* s.s. als Erreger der Borreliose vor, während in Europa alle drei Genospezies ursächlich sind. Die unterschiedlichen Spezies scheinen der Grund für die regionale Heterogenität der Krankheitsmanifestation zu sein. *Borrelia burgdorferi* s.s. verursacht in den USA überwiegend Arthritiden, während die europäischen Stämme *B. afzelii* überwiegend mit der Acrodermatitis chronica atrophicans und *B. garinii* mit der Neuroborreliose assoziiert sind [44, 130, 152, 190].

<sup>1</sup> Osp = Outer-Surface-Protein

Diese Zuordnungen sind nicht strikt und können in den klinischen Bildern durchaus überlappen.

## 1.7 Diagnostik

Die Diagnose Borreliose stützt sich auf anamnestische Daten, klinisches Bild und den spezifischen Antikörpernachweis bzw. Erregernachweis.

Dabei sind diese Kriterien je nach Krankheitsstadium und Manifestation von unterschiedlichem Wert. Während die Diagnose eines Erythema migrans bei entsprechender Zeckenbißanamnese, typischer Morphologie und häufig negativer Serologie auf Grund der Klinik gestellt wird, ist bei den vielfältigen Symptomen der systemischen Borreliosen und in den Spätstadien die klinische Diagnose schwierig, vor allem wenn kein Hinweis auf die Primärinfektion vorliegt.

Es stehen eine Reihe von Testverfahren zur Verfügung:

<b>direkter Nachweis</b>	<b>indirekter Nachweis</b>
mikroskopischer Nachweis	indirekter Immunfluoreszenztest
Erregeranzucht	ELISA
Polymerase-Kettenreaktion	Immunoblot
Borrelien-spezifischer Antigennachweis	Lymphozyten-Proliferations-Assay

### 1.7.1 Direkte Nachweisverfahren

Durch diese Methoden werden der Erreger selbst oder Teile desselben nachgewiesen.

#### 1.7.1.1 Mikroskopie

Da *Borrelia burgdorferi* durch die üblichen Fixations- und Färbemethoden der klassischen Lichtmikroskopie morphologisch verändert und nur noch eingeschränkt beurteilt (von anderen Spirochäten abgegrenzt) werden kann,



sind spezifische fluoreszenzmikroskopische Verfahren oder die native Dunkelfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie erforderlich. Wegen der geringen Erregerkonzentration in den Proben gelingt der Nachweis auch nach Anreicherung häufig nicht. Ein mikroskopisch negativ ausgefallener Erregernachweis schließt eine Borreliose nicht aus.

#### **1.7.1.2 Kultureller Nachweis**

Die Kultur von *Borrelia burgdorferi* ist wegen der schwierigen Anzuchtbedingungen Speziallabors vorbehalten. Aufgrund der langen Reproduktionszeit von *Borrelia burgdorferi* wird die Kultur erst nach mindestens 5 Wochen positiv. Am häufigsten gelingt der Erregernachweis in Biopsien aus dem Randbereich eines Erythema migrans und im befallenen Bereich der Acrodermatitis chronica atrophicans [7, 133]. Bei der Anzucht aus Proben von Patienten mit frühen Stadien liegt die Erfolgsrate wesentlich höher als bei den Spätstadien. Da aber vor allem letztere diagnostische Schwierigkeiten bieten, eignet sich diese teure und zeitaufwändige Methode nicht zur Routinediagnostik.

#### **1.7.1.3 Polymerase-Kettenreaktion**

Die Polymerase-Kettenreaktion ist eine sehr sensitive und spezifische Methode, mit der man Teile der DNA von Mikroorganismen im Untersuchungsmaterial nachweisen kann. Die in der Probe vorhandene DNA wird isoliert und die erregerspezifischen DNA-Sequenzen werden bis zur Nachweisgrenze vervielfältigt.

Als Untersuchungsmaterial eignen sich Körperflüssigkeiten und Gewebeproben. Bei einer Sensitivität von 2 bis 100 Borrelien pro Probe würde sich die Polymerase-Kettenreaktion als Untersuchungsmethode bei geringer Erregerdichte anbieten. In der Literatur gibt es jedoch unterschiedliche Angaben über die Sensitivität, die auch je nach untersuchtem Material differieren

kann [32, 92, 95, 108, 117, 129, 145, 149, 171]. Kreuzreaktionen sind selten. Es gibt keine Vereinheitlichung von Probengewinnung, Materialaufarbeitung oder Methode, so dass die Ergebnisse verschiedener Laboratorien nicht verglichen werden können. Je nach Methode kommen falsch positive Ergebnisse durch DNA-Kontamination oder falsch negative Ergebnisse durch Inhibitoren (z.B. Hämoglobin, Heparin) vor [98, 133]. Hinzu kommen die deutlich höheren Kosten des aufwändigen Verfahrens, so dass es zur Zeit nicht in der Routinediagnostik, sondern bei ausgewählten Fragestellungen eingesetzt wird [100].

#### **1.7.1.4 Nachweis Borrelien-spezifischer Antigene**

Im Rahmen einer Infektion werden Antigene der Erreger frei, die in Körperflüssigkeiten und Geweben mittels spezifischer monoklonaler Antikörper nachgewiesen werden können. Dieses Verfahren ist zur Zeit noch Studien vorbehalten [133].

#### **1.7.2 Indirekter Erregernachweis**

Während beim direkten Erregernachweis Teile des Bakteriums bzw. das Bakterium selbst nachgewiesen werden, untersucht man mit den indirekten Methoden die Antikörperreaktion des Wirtsorganismus auf die Infektion. Der Nachweis von Serum-Antikörpern ist das Verfahren der Wahl in der Diagnostik der Borreliose. Die Probengewinnung ist einfach, die Testsysteme sind weniger aufwändig, die Zuverlässigkeit ist gut. Es gibt allerdings keine Standardisierung der serologischen Diagnostik, so dass Ergebnisse diverser Testsysteme oder verschiedener Labors nicht miteinander verglichen werden können. Für die Routinediagnostik wird ein hochsensitiver Suchtest eingesetzt, der bei positivem oder unklarem Ergebnis durch einen sehr spezifischen Bestätigungstest ergänzt wird. Als Screening-Test stehen der indirekte

Immunfluoreszenztest (IFT) und der ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay) zur Verfügung, wobei die ELISA-Technik den IFT wegen besserer Sensitivität und Reproduzierbarkeit weitgehend abgelöst hat [41, 62, 179].

### 1.7.2.1 ELISA

Bei dem Festphasen-ELISA binden sich die in der Untersuchungsprobe enthaltenen spezifischen Antikörper an die antigenbeschichteten Mikrotiterplatten. An diese lagern sich enzymmarkierte Anti-human-IgG- oder -IgM-Antikörper an. Der Enzymanteil des Konjugates setzt eine zugegebene Substratlösung um, deren Endprodukt photometrisch gemessen werden kann.

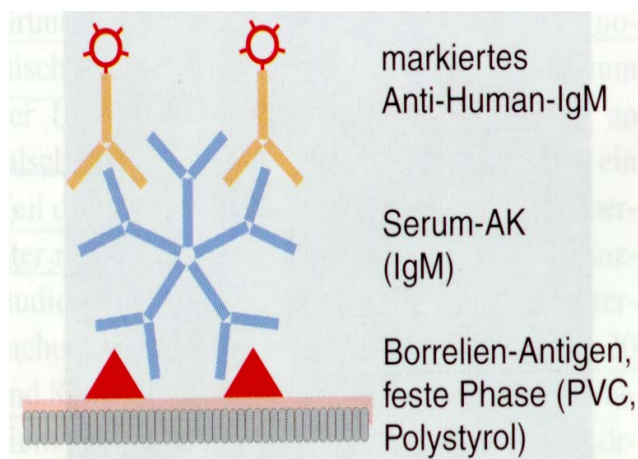


Abbildung 8: Schematischer Aufbau eines Festphasen-IgM-ELISA

Die Sensitivität kann verbessert werden durch Verwendung angereicherter spezifischer Antigene wie Flagellin [72] und OspC oder rekombinanter Antigene anstelle von Ganzzelllysaten von *Borrelia burgdorferi*.

Die Interferenz durch Antikörper gegen *Treponema pallidum* kann durch o.g. Antigenspezifisierung und den Zusatz von *Treponema*-phagedenis-Ultrasonikat im Puffer eliminiert werden [72]. Für die IgM-Bestimmung wird die Probe mit Rheumafaktor-Absorbens vorinkubiert, wodurch vorhandene

IgG und RF eliminiert werden. Eine weitere Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der IgM-Antikörperbestimmung ist die Entwicklung des „Capture-Prinzipes“, bei dem anti-human-Antikörper in der festen Phase verwendet werden [75].

### 1.7.2.2 Immunoblot

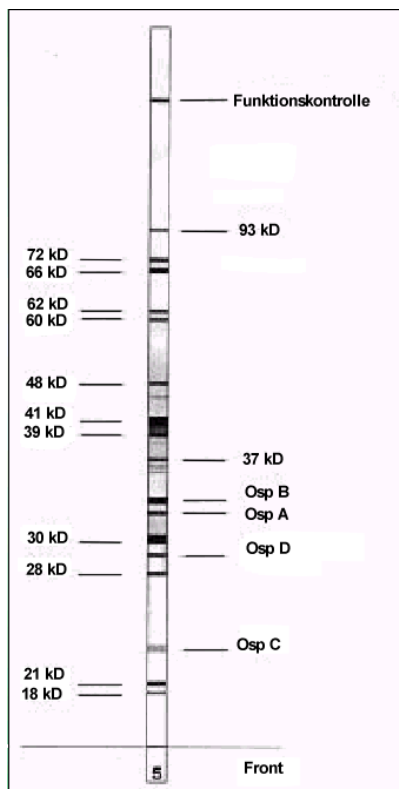


Abbildung 9: *Borrelia burgdorferi* Westernblot

Borrelien-Ganzzelllysate werden gelelektrophoretisch aufgetrennt. Diese Proteinbanden werden auf Membranstreifen aus Nitrozellulose fixiert. Inkubiert man diese antigenpräparierten Blotstreifen mit Patientenserum, binden sich die spezifischen Antikörper an die Borrelienproteine. Durch enzymmarkierte Antikörper gegen Immunglobuline können die Banden sichtbar gemacht werden. Nach Art und Anzahl der Banden ist eine genaue Analyse des Antikörper-Musters möglich. Ein positiver Befund für IgM liegt vor, wenn mindestens zwei der drei hochspezifischen Banden wie OspC, BmpA (p39) und Flagellin (p41) nachweisbar sind. Für den Nachweis von IgG-Antikörpern sollen mindestens zwei hochspezifische Banden positiv sein (OspC, p18, p39, p41, p66, p83).

### 1.7.2.3 Lymphozyten-Proliferations-Assay

Mononukleäre Zellen des Patienten werden angezüchtet, mit Borrelien stimuliert und mit bekannt negativen und positiven Kulturen verglichen. Dieses Nachweisverfahren ist speziellen Fragestellungen vorbehalten [45, 46, 91].

### 1.7.3 Rationale Stufendiagnostik

Es hat sich ein Zwei-Schritt-Protokoll aus einem sehr sensitiven Suchtest (ELISA) und einem hochspezifischen Bestätigungstest (Immunblot) sowohl von der Zuverlässigkeit als auch vom Kostenaufwand bewährt [62, 97, 133, 149] (Abbildung 10).

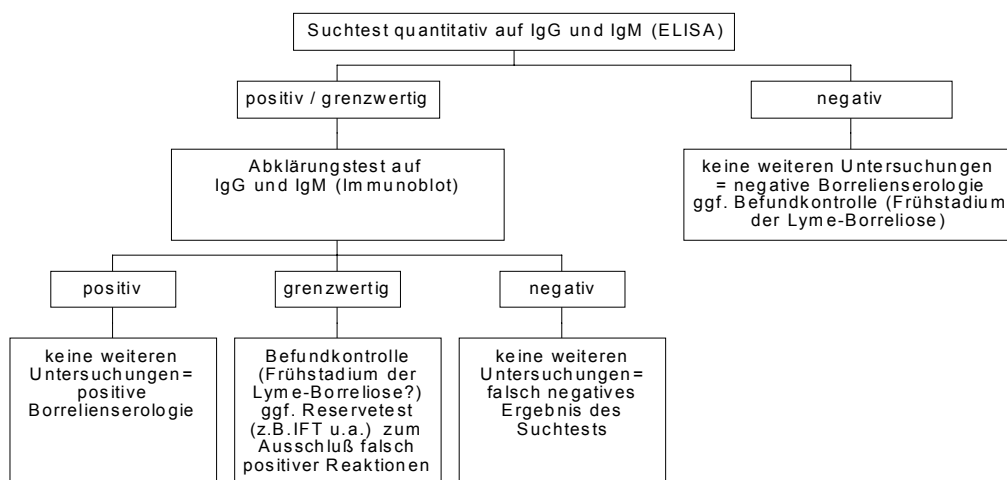


Abbildung 10: Zwei-Stufen-Schema der serologischen Borrelien-Diagnostik

Bei negativem Ergebnis des Screening-Tests wird die Serologie als negativ bewertet. Da im Frühstadium die Antikörper-Bildung noch fehlen kann, sollte bei weiterbestehendem klinischen Verdacht eine serologische Kontrolle in zwei bis drei Wochen erfolgen. Ist der Antikörper-Nachweis dann positiv,

handelt es sich um eine Serokonversion und eine Infektion kann als gesichert gelten.

Bei grenzwertigem oder positivem Screening-Test erfolgt zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse ein Bestätigungstest. Fällt dieser negativ aus, so liegt aus serologischer Sicht keine Borreliose vor [24].

Ein grenzwertiger Bestätigungstest benötigt eine Verlaufskontrolle und ggf. das Hinzuziehen eines weiteren Testverfahrens.

Ein positiver Bestätigungstest erhärtet den Nachweis von spezifischen Antikörpern und deutet somit auf eine floride oder durchgemachte Infektion hin.

#### **1.7.4 Schwierigkeiten bei der serologischen Diagnostik und Befundinterpretation**

Obwohl die Testsysteme ständig verbessert werden, ist die serologische Diagnostik in nicht zu vernachlässigendem Umfang fehlerbehaftet. Ein Problem bei der Bestimmung der Borrelienserologie sind die nicht standardisierten Testverfahren, so dass Qualitätsunterschiede zwischen den Testansätzen bestehen und auch die Erfahrung des Untersuchers das Testergebnis beeinflusst. Die Befunde unterschiedlicher Laboratorien können nicht verglichen werden [24, 34, 62, 84]. Zudem müssen folgende Möglichkeiten bei diagnostischen Entscheidungen mit einbezogen werden:

##### **1.7.4.1 Falsch negative Befunde**

Nach erfolgter Infektion sind spezifische Antikörper meist erst nach drei bis sechs Wochen nachweisbar (Sensitivitätslücke). Eine spätere Kontrolluntersuchung kann eine eventuelle Serokonversion aufzeigen [24, 88, 93, 100, 110, 164, 172, 182].

Bei immunsupprimierten Patienten kann die Antikörperbildung ausbleiben [40].

Eine früh begonnene Antibiose kann die Antikörperbildung unterdrücken [45, 46, 88, 175, 179, 182] .

50 bis 80% der Patienten mit lokalisierter Erkrankung (Erythema migrans, frühe neurologische Erkrankungen) entwickeln keine Antikörper [3, 42, 164, 191].

Die Antigene der verschiedenen Borreliensämme sind sehr heterogen. Differieren die Antigene des infizierenden Stammes stark mit der Bestückung des Testes, kann ein falsch negatives Ergebnis entstehen [3, 84, 90, 110].

Falsch negative spezifische IgM-Antikörper können wie in der Lues-Diagnostik durch negative immunologische Feed-back-Mechanismen infolge hoher Titer korrespondierende IgG-Antikörper vorkommen [133, 191].

#### **1.7.4.2 Falsch positive Befunde**

Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten sind möglich. Leptospiren spielen auf Grund des seltenen Vorkommens keine wesentliche Rolle. Zur Vermeidung falsch positiver Befunde durch Treponemen werden die Serumproben mit *Treponema phagedenis* vorinkubiert. Zusätzlich kann ein TPHA-Test eine Lues ausschließen [72, 112, 170].

Kreuzreaktionen zwischen wenig spezifischen Borrelienproteinen und Zellwandbestandteilen anderer Bakterien können vorkommen [62, 133].

Epstein-Barr- und Zytomegalievirusinfektionen können durch die polyclonale Stimulation von B-Zellen eine Mitreaktion der Borrelienserologie verursachen. Dies läßt sich durch zusätzliche Bestimmung der EBV-/CMV-Antikörper differenzieren. Auch wurde eine positive Borrelien-Antikörper-Reaktion bei Patienten mit Mumpsmeningitis aufgezeigt [62, 100, 114, 133]

Falsch positive Reaktionen durch Erkrankungen aus dem rheumatischen und autoimmunen Formenkreis können durch Vorabsorption mit Rheumafaktor-Absorbens weitgehend vermieden werden [40, 50, 62, 133, 140, 191].

#### **1.7.4.3 Schwierigkeiten bei der Interpretation positiver Befunde**

Sowohl im Serum als auch im Liquor können auch nach suffizienter Therapie IgM- und IgG-Antikörper über Monate persistieren, so dass bei einem isolierten serologischen Befund nicht zwischen einer aktiven oder abgelauenen Borrelieninfektion unterschieden werden kann. Dies ist vor allem in Gebieten mit hoher Durchseuchung problematisch [49, 54, 56, 62, 88, 182].

### **1.8 Epidemiologie**

Im Gegensatz zur endemisch auftretenden Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) tritt die Borreliose weltweit in den gemäßigten Klimazonen, das heißt im gesamten Verbreitungsgebiet der Schildzecke auf. Mehrfachinfektionen von Zecken mit Borrelien, FSME-Viren sowie Erregern der Babesiosis und Ehrlichiosis sind möglich. Die Borreliose ist aber mit mehr als 60000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste zeckenbedingte Erkrankung [76].

Die Durchseuchung der Zecken mit *Borrelia burgdorferi* ist nach Entwicklungsstadium und Region unterschiedlich:

Land	Nymphen	Geschlechtsreife Zecken
Deutschland	3 - 30%	11-34%
Schweden	< 15%	13-29%
USA (Nordosten)	25 - 50%	>50%
Slowenien	4%	23->40%

Aus [39, 76, 133, 181, 192]



Dabei ist in Süddeutschland von einer Durchseuchung der Nymphen mit Borrelien von 10% und von adulten Zecken von 34% auszugehen [192].

In mehreren veröffentlichten Arbeiten wurden folgende Daten über Seroprävalenz und Inzidenz in verschiedenen Ländern angegeben:

Region	Seroprävalenz (%)	Inzidenz (Borrelioseerkrankungen pro 100000 Einwohner jährlich)	Quelle
Deutschland	2,2 - 16,9	22	34; 76; 86; 87; 101; 120; 146; 148; 192
USA	3 - 9,7	3,3 - 41	39; 71; 133; 172
Österreich	3,8 - 7,7	130	130;133
Italien	15,5 - 36,3	17	35;133
Schweiz	8 - 35	30,4	1; 4; 54; 123; 130; 133; 155
Belgien	3,2	k.A.	38
Großbritannien	1 - 25	0,3	66; 130; 133
Irland	9,8	0,6	130;133
Schweden	7 - 29	69	18; 64;133
Finnland	19,7	k.A.	29
Litauen	4 - 32	k.A.	133
Polen	6 - 38,6	k.A.	31
Kroatien	9,7 (8-44)	k.A.	26
Slowenien	k.A.	114 - 137	130; 133
Rußland	7 - 16	3,9	133
Frankreich	k.A.	16	130
Tschechien	k.A.	39	130
Bulgarien	k.A.	55	130

k.A. = keine Angabe

Genauere Daten können der Literaturübersicht „Epidemiologie“ im Anhang entnommen werden.

Dabei sind Seroprävalenz und Inzidenz regional sehr verschieden.

In Europa nimmt die Inzidenz von West nach Ost zu und fällt von Zentraleuropa nach Norden und Süden ab [130].

## **2 Patienten und Methode**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Borreliose-Serodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt -**

##### **Dr. Mildner - Dr. Rossmann**

Im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr. Mildner - Dr. Rossmann, Rosenheim, wurden im Zeitraum von Mai 1996 bis April 1998 insgesamt 13683 Antikörperbestimmungen gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum und Liquor durchgeführt. Der zweijährige Zeitraum wurde gewählt, um jahreszeitliche Einflüsse auszuschließen.

Die Einsendungen erfolgten von Kliniken und niedergelassenen Ärzten aus dem südostoberbayerischen Raum. An Daten über den Patienten lagen Name, Geburtsdatum, Bestimmungszeitpunkt und Einsender vor. Klinische Befunde und Anlass der Antikörperbestimmung waren dem Labor nicht bekannt.

Die Daten wurden nach Namen sortiert, wiederholte Bestimmungen bei demselben Patienten kenntlich gemacht und zeitlich geordnet. Die serologischen Ergebnisse wurden interpretiert, soweit dies ohne klinische Angaben möglich war. Dabei wurden vorhandene Verlaufskontrollen in die Beurteilung mit einbezogen.

Um Vergleiche mit dem Krankengut der Kinderklinik führen zu können, wurden die Daten in zwei Altersgruppen von 0 bis 15 und von 16 bis 99 Jahre aufgeteilt.

Die Altersverteilung sämtlicher Patienten (Abbildung 11) entspricht grob einer Normalverteilung, wobei Patienten unter zehn Jahren überrepräsentiert sind. Die meisten Bestimmungen wurden bei 30- bis 70-jährigen Patienten durchgeführt mit Maximum in der fünften Dekade.

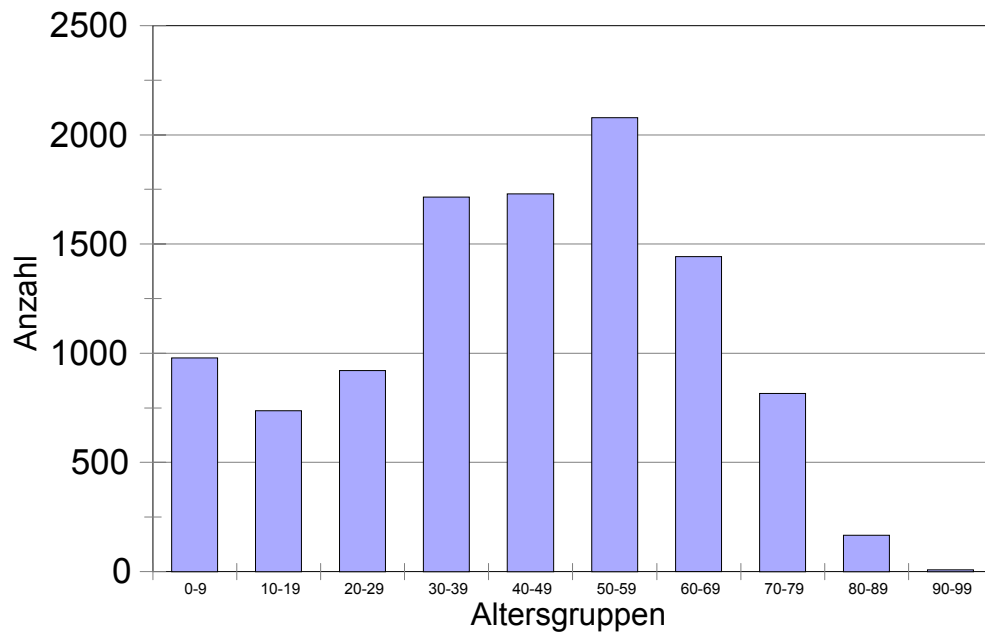


Abbildung 11: Altersverteilung aller Patienten im Laboreinzugsgebiet, bei denen Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* bestimmt wurden

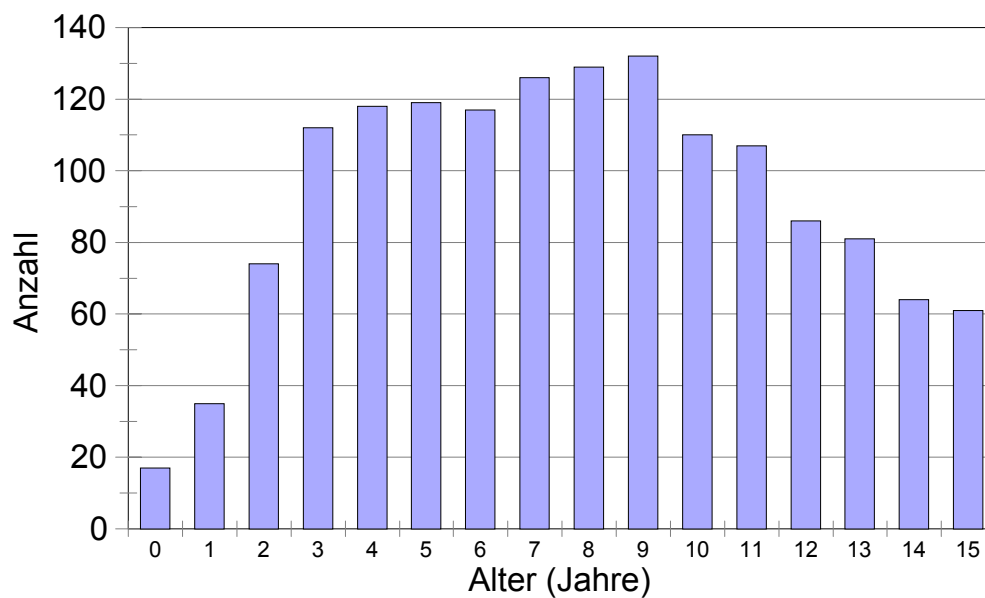


Abbildung 12: Altersverteilung der Kinder im Laboreinzugsgebiet, bei denen Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* bestimmt wurden

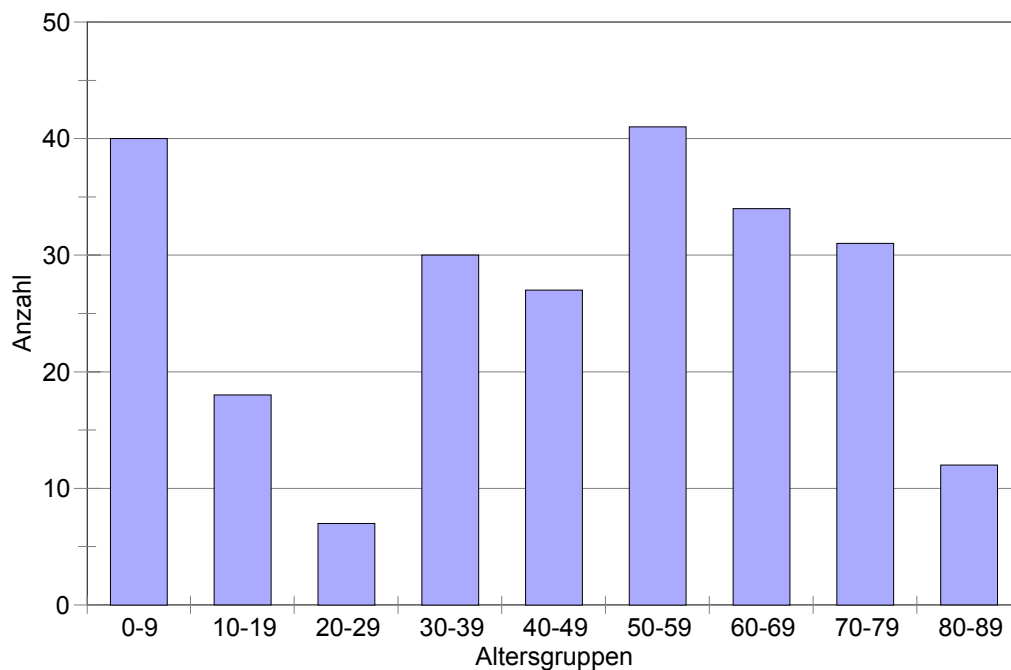
Bei der Aufschlüsselung der Patienten bis 16 Jahre (Abbildung 12) fällt auf, dass Kinder unter zwei Jahren deutlich unterrepräsentiert sind. Dies lässt sich durch den altersentsprechend kleineren Aktionsradius und dem dadurch geringeren Risiko eines Zeckenstiches erklären.

Die Anzahl der Patienten, bei denen Serumantikörper bestimmt worden waren, betrug 10594, davon waren 1488 Kinder und 9106 Erwachsene. Insgesamt wurden bei diesen Patienten 13683 (1964 Kinder / 11719 Erwachsene) Bestimmungen von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* durchgeführt, davon 13428 (1907 K. / 11521 E.) im Serum und 255 (57 K. / 198 E.) im Liquor. 15 der 255 Liquoruntersuchungen waren Verlaufskontrollen bei Erwachsenen. 298 mal wurden bei den Kindern und 1713 mal bei den Erwachsenen Verlaufskontrollen im Serum angefordert, deren Differenzierung nach Anzahl der Bestimmungen aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

Anzahl der Bestimmungen im Serum pro Patient	bei Kindern	bei Erwachsenen
1	1190 (80%)	7392 (81%)
2	217 (15%)	1232 (14%)
3	53 (4%)	338 (4%)
4	18 (1%)	99 (1%)
5	9 (<1%)	27 (<1%)
6	0	12 (<1%)
7	1 (<1%)	3 (<1%)
8	0	0
9	0	3 (<1%)

*Tabelle 1: Anzahl der Serum-Antikörperbestimmungen pro Patient*

Die prozentuale Häufigkeit von Mehrfachbestimmungen bei Kindern und Erwachsenen ist identisch.



*Abbildung 13: Altersverteilung aller Patienten im Laboreinzugsgebiet, bei denen im Liquor Antikörperbestimmungen gegen Borrelia burgdorferi durchgeführt wurden*

Am häufigsten wurde der Liquor von Patienten unter zehn Jahren bzw. in der fünften Lebensdekade untersucht. Die wenigsten Bestimmungen erfolgten in der Gruppe der Zwanzig- bis Dreißigjährigen. (Abbildung 13)

## **2.1.2 Borrelien-Serologie im Krankengut der Kinderklinik**

### **Rosenheim**

Retrospektiv wurden die Krankenakten von 117 Patienten der Kinderklinik Rosenheim, bei denen im Zeitraum zwischen Mai 1996 und April 1998 eine Antikörperbestimmung gegen Borrelia burgdorferi im Serum und/oder Liquor durchgeführt worden war, hinsichtlich folgender Daten durchgesehen:

persönliche Daten

Alter  
Geschlecht  
Adresse  
Dauer des stationären Aufenthaltes  
Zeitpunkt der Antikörperbestimmung

Infektionsanamnese

Zeckenstich (Zeitpunkt, Lokalisation)  
Latenzintervall vom Stich bis zum Auftreten klinischer Symptome  
vorausgegangene Frühmanifestation der Borreliose wie z.B. Erythema migrans

Klinik und Therapie

klinische Untersuchung, insbesondere neurologische Defizite, Meningismus, Gelenkschwellungen, Hauteffloreszenzen  
Art und Dauer der Behandlung (Antibiose, supportive Maßnahmen)  
Verlauf (Persistenz, Beschwerdebesserung oder Restitutio ad integrum)

Laborparameter

Serum

Entzündungsparameter (CRP, Leukozytenzahl und Differentialblutbild)  
Antikörperbestimmung gegen *Borrelia burgdorferi* und ggf. Antikörperbestimmung gegen kreuzreagierende Krankheitserreger

Liquor

Zellzahl, Glukose, Eiweiß, Laktat  
Bakteriologie  
Antikörperbestimmung gegen *Borrelia burgdorferi* und neurotrope Viren

technische Untersuchungen

EEG  
cCT / NMR  
Röntgenaufnahmen  
Sonografie

Der zweijährige Zeitraum wurde gewählt, um jahreszeitliche Einflüsse auszuschließen. In diesen beiden Jahren wurden insgesamt 6772 Patienten in der Kinderklinik Rosenheim behandelt. Bei 117 Patienten (2%) wurde eine Borrelienserologie angefordert. Diese schlüsselt sich folgendermaßen auf:

Antikörperbestimmung	nur im Serum:	61 Patienten
	in Serum und Liquor:	47 Patienten
	nur im Liquor:	9 Patienten

Gründe für die Antikörperbestimmung waren:

neurologische Symptome ( Meningitis, Krampfanfall, Kopfschmerz, Radikulitis)	84 Patienten (72%)
Arthralgien	23 Patienten (20%)
Hauteffloreszenzen (Erythema migrans, Lymphozytom)	10 Patienten (9%)

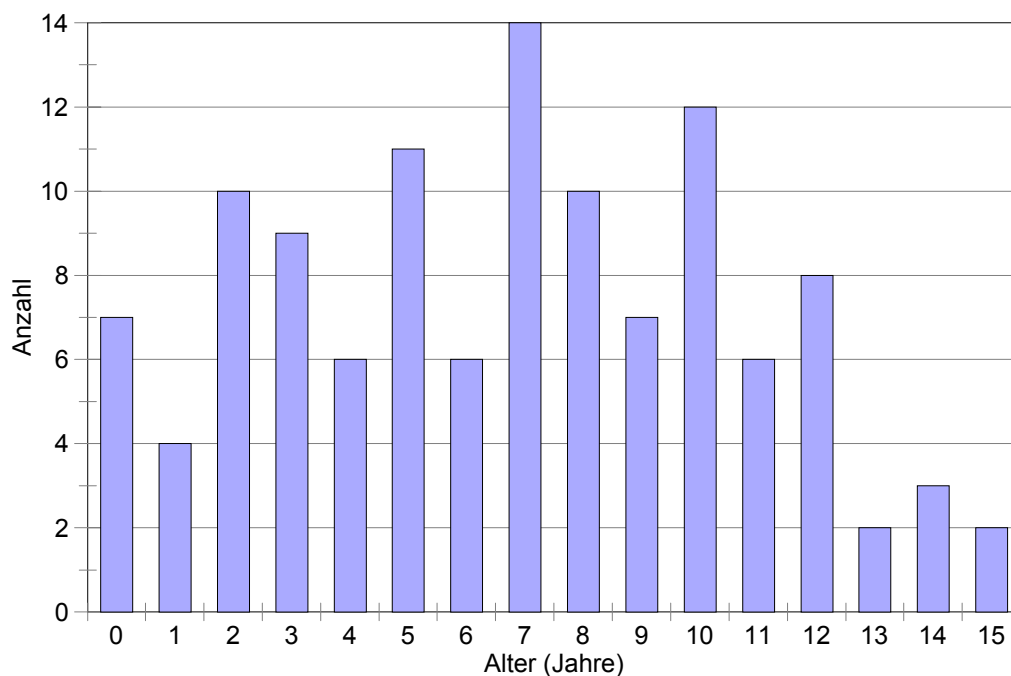


Abbildung 14: Altersverteilung der Patienten der Kinderklinik, bei denen Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* bestimmt wurden

Das Durchschnittsalter lag bei 7 Jahren. Es waren mehr Kleinkinder vertreten als Kinder der höheren Altergruppen. Dies mag daran liegen, dass Jugendliche schon in internen Abteilungen mitbetreut werden.

### 2.1.3 Prävalenz von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern im Raum Rosenheim

Um die Antikörper-Prävalenz gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern im Rosenheimer Raum abzuschätzen, wurden im Zeitraum von Juli bis Oktober 1998 bei 100 Patienten der Kinderklinik Rosenheim Serumproben entnommen.

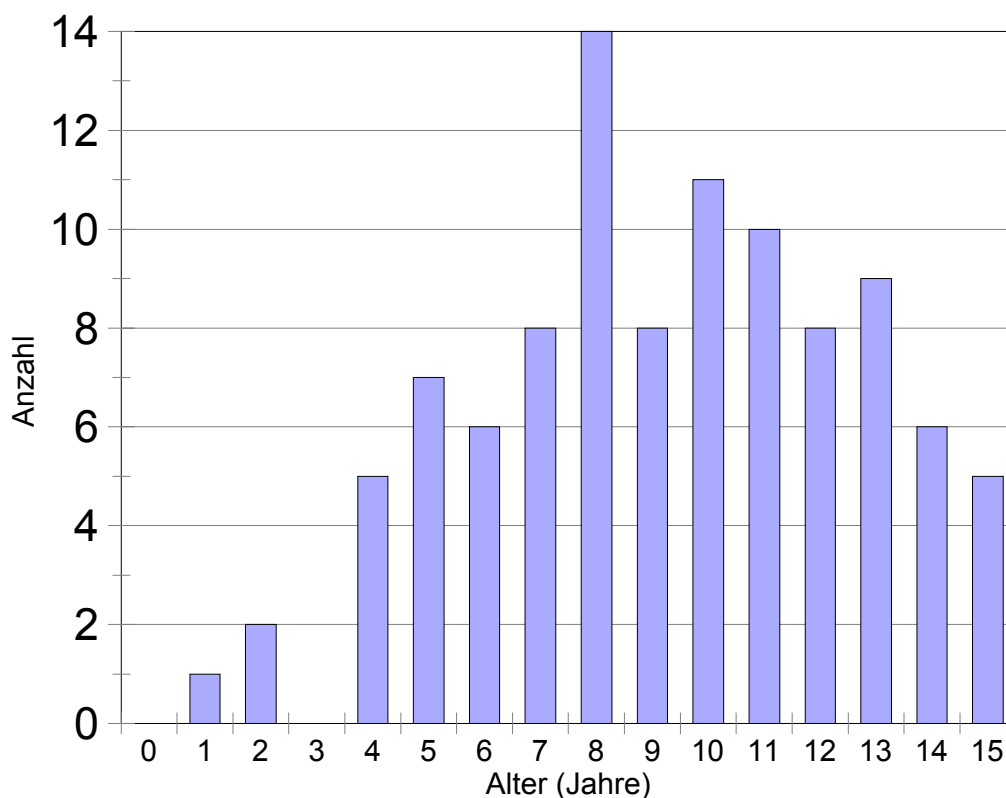


Abbildung 15: Altersverteilung in der Seroprävalenz-Studie

Diese Kinder wurden wegen akuter Erkrankungen, zu operativen Eingriffen oder zu diagnostischen Maßnahmen stationär aufgenommen. Um eine möglichst repräsentative Gruppe zu erhalten, mussten die Patienten im Rosenheimer Raum wohnen und durften keine Symptome aufweisen, die mit einer akuten Borreliose vereinbar waren (z.B. akute entzündliche ZNS-Erkrankungen, Kopfschmerzen, Arthritis.).



Die Patienten wurden bezüglich eines Zeckenstiches oder einer durchgemachten Borreliose befragt. Die Proben wurden zentrifugiert, das Serum bei -20°C tiefgefroren. Einzeitig wurde die Antikörper-Bestimmung mittels ELISA und die Bestätigung mittels Westernblot durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug neun Jahre. Es handelte es sich überwiegend um Kinder ab dem Kindergartenalter (Abbildung 15).

## **2.2 Labormethoden**

Serum und Liquor wurden auf IgG- und IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* getestet. Als Suchtest wurde ein ELISA, als Bestätigungstest bei positivem oder grenzwertigem Ergebnis ein Westernblot durchgeführt.

### **2.2.1 ELISA**

Verwendet wurde Enzygnost® Borreliosis der Firma Behring. Es handelt sich hierbei um einen Festphasen-ELISA, der mit Detergenzextrakt aus Stammisolat PKo bestückt ist, das für die Serodiagnose der Borreliose in Europa / Süddeutschland gut geeignet ist [77, 78]. Laut einer Herstellerstudie und weiteren, nicht näher bezeichneten Studien liege die kombinierte Sensitivität beider Teste (IgG und IgM) bei den Frühmanifestationen bei ca. 80 bis 95% und bei 90 bis 100% in den Spätstadien. Vom Hersteller sei durch Referenzteste (Immunfluoreszenz, Westernblot) eine Spezifität von 97,5% für IgG und 98,8% für IgM ermittelt worden.

### **2.2.2 Westernblot**

Als Bestätigungstest wurde ein *Borrelia burgdorferi*-IgG-IgM Marblot™ Test-Kit der Firma Viramed angewandt. Dieser ist mit Isolat von *Borrelia burgdorferi* Stamm B31 bestückt.

## 2.3 Bewertung der Serologie

Es wurde folgende Bewertung vorgenommen:

Bewertung	Kriterien
negativ	Erst- und Folgebestimmungen negativ
Serokonversion	Erstbestimmung negativ oder grenzwertig, Auftreten von IgM/IgG-Ak im Verlauf
aktive Borreliose	IgM positiv, im Verlauf persistierend oder rückläufig IgG positiv oder ansteigend, im Verlauf persistierend oder rückläufig
abgelaufene Borreliose	IgM negativ, IgG positiv
Frühstadium	IgG negativ IgM positiv, im Verlauf persistierend oder rückläufig
grenzwertig	Erstbestimmung grenzwertig, Folgebestimmung grenzwertig oder negativ

*Tabelle 2: Bewertung der Serologie*

Nur dem Labor lagen zur Befundinterpretation auch Art und Anzahl der spezifischen Banden im Immunoblot vor. Bei Durchsicht der Daten konnten durch Beurteilung des zeitlichen Verlaufs bei Mehrfachbestimmungen die Bewertungen präzisiert werden.

## 2.4 Statistisches Verfahren

Zur Bestimmung des Zusammenhanges zwischen relativer Antikörperhäufigkeit und Alter wurde der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman ( $r_s$ ) verwendet. Dieser misst den monotonen Zusammenhang zweier Variablen. Entsprechen steigende x-Werte steigenden y-Werten, so nimmt  $r_s$  einen großen Wert an [160]. Es wurden die Werte des Korrelationskoeffizienten folgendermaßen interpretiert:

0	keine Korrelation
bis 0,5	schwache Korrelation
bis 0,8	mittlere Korrelation
bis 1	starke Korrelation

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Borrelienserodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr. Mildner - Dr. Rossmann

##### 3.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung der Antikörpervorkommen

Im Zeitraum zwischen Mai 1996 und April 1998 wurden bei 10594 Patienten Antikörperbestimmungen gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum durchgeführt. Dabei wurden positive Antikörper bei 19% der Patienten nachgewiesen.

Positive Ak	bei Erwachsenen (n=9106)	bei Kindern (n=1488)	gesamt (n=10594)
nur IgG	1011 (11%)	59 (4%)	1070 (10%)
nur IgM	295 (3%)	47 (3%)	342 (3%)
IgG und IgM	513 (6%)	70 (5%)	585 (6%)
insgesamt	1819 (20%)	176 (12%)	1995 (19%)

Betrachtet man die Laboreinsendungen aller Patienten (Abbildung 16), so zeigt sich mit zunehmendem Alter ein deutlicher Anstieg der relativen Häufigkeit von IgG-Antikörpern bzw. eine leicht abnehmende relative Häufigkeit von IgM-Antikörpern. Bei gleichzeitigem Auftreten von IgG- und IgM-Antikörpern findet sich keine Tendenz in Abhängigkeit vom Patientenalter. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman weist für die IgG-Häufigkeit mit  $r=0,96$  auf eine starke Korrelation, für die IgM-Häufigkeit mit  $r=-0,77$  auf eine mittlere Korrelation hin. Für das gemeinsame Auftreten beider Antikörper besteht mit  $r=0,05$  keine Korrelation mit dem Alter (siehe Kapitel 2.4).

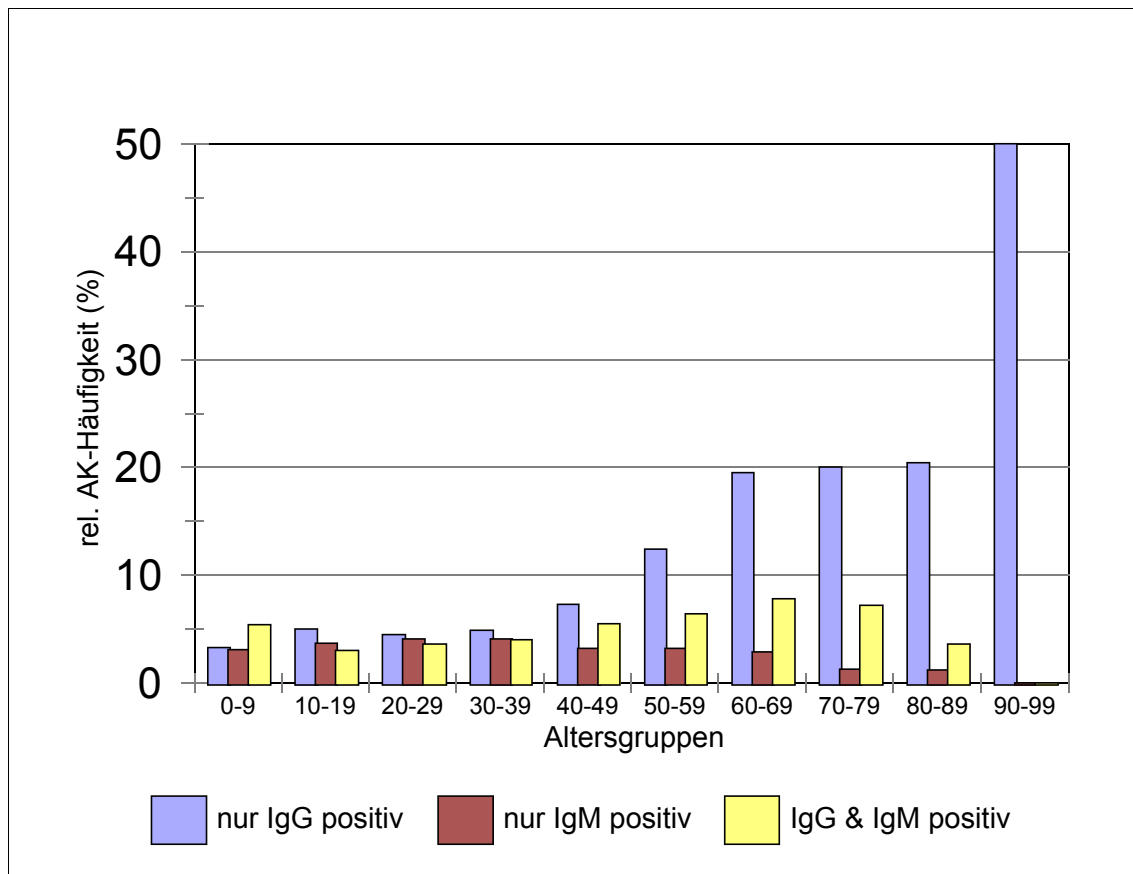


Abbildung 16: Relative Antikörperhäufigkeit der Einsendungen aus dem Laboreinzugsgebiet (bezogen auf die Patientenzahl einer Altersgruppe)

Bei 1488 Kindern bis zum vollendeten 15. Lebensjahr wurden Antikörperbestimmungen gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum durchgeführt (Abbildung 17). Bei 59 Kindern (4%) wurden nur IgG-Ak, bei 47 Kindern (3%) nur IgM-Ak und bei 70 Kindern (5%) sowohl IgG- als auch IgM-Ak nachgewiesen. Dies entspricht einem positiven Antikörpernachweis bei 176 Patienten (12%).

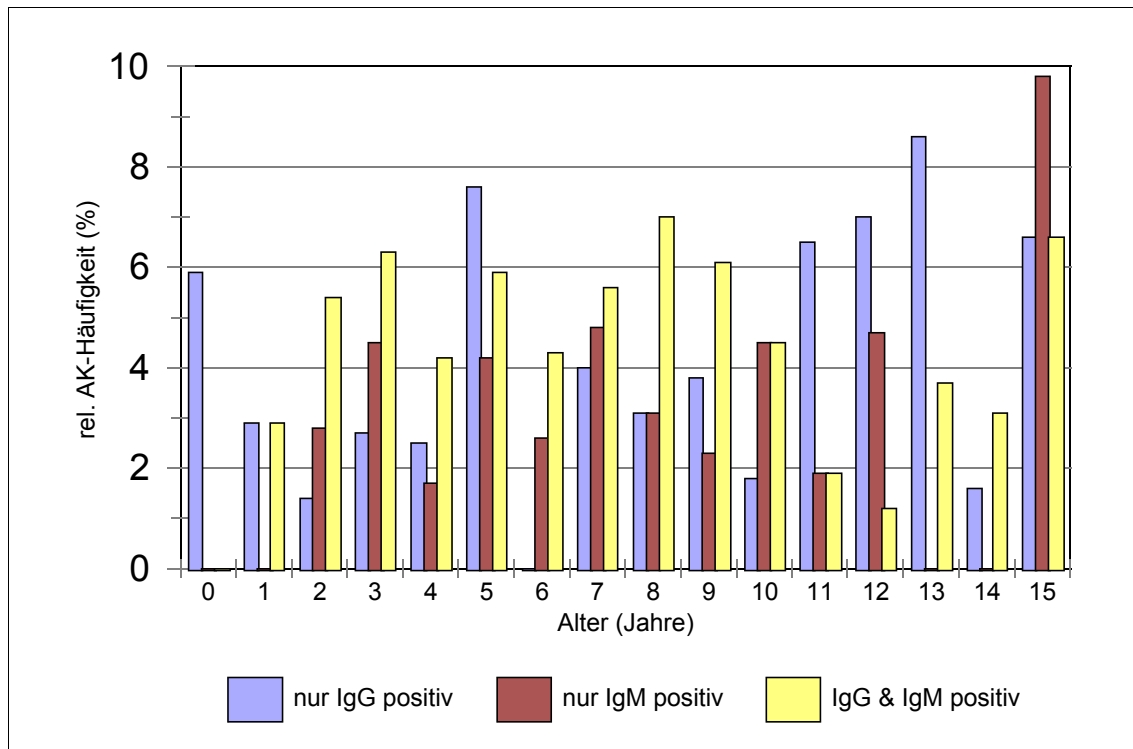


Abbildung 17: relative Antikörperhäufigkeit bei Kindern im Laboreinzugsgebiet

In der Altersgruppe unter einem Jahr wurden bei einem Patienten nur IgG-Antikörper nachgewiesen, die vermutlich transplazentar von der Mutter übertragen worden waren. Die relative Antikörperhäufigkeit steigt in den ersten vier Lebensjahren an und schwankt dann um einen Mittelwert. Eindeutige ansteigende oder abfallende Tendenzen sind nicht zu erkennen. Berechnet man die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für das Vorkommen von Antikörpern in Abhängigkeit vom Alter für IgG ( $r = 0,32$ ) und IgM ( $r = 0,22$ ), zeigt sich eine schwache Korrelation. Für das gleichzeitige Auftreten beider Antikörper ( $r = 0,07$ ) besteht keine Korrelation.

Die Antikörperkonstellationen wurden nach Tabelle 2 bewertet und die Ergebnisse in Diagrammen (Abbildung 18 und 19) dargestellt.

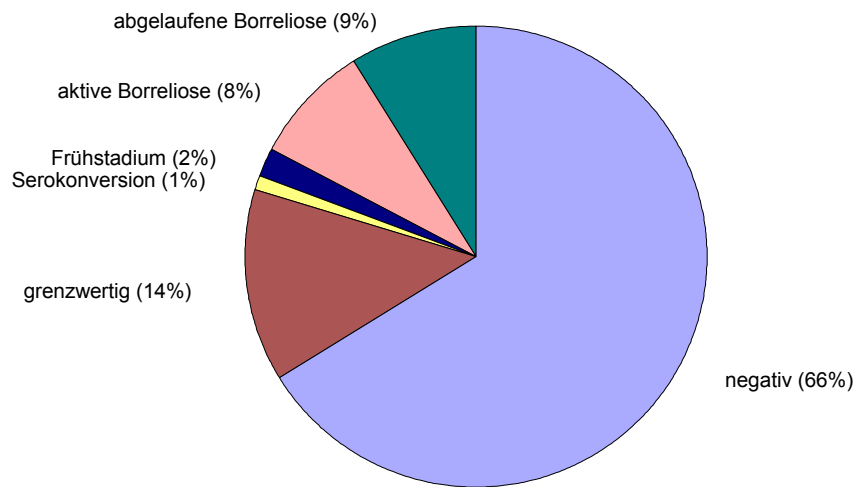


Abbildung 19: Bewertung der Ergebnisse aller Laboreinsendungen von über 15-jährigen Patienten

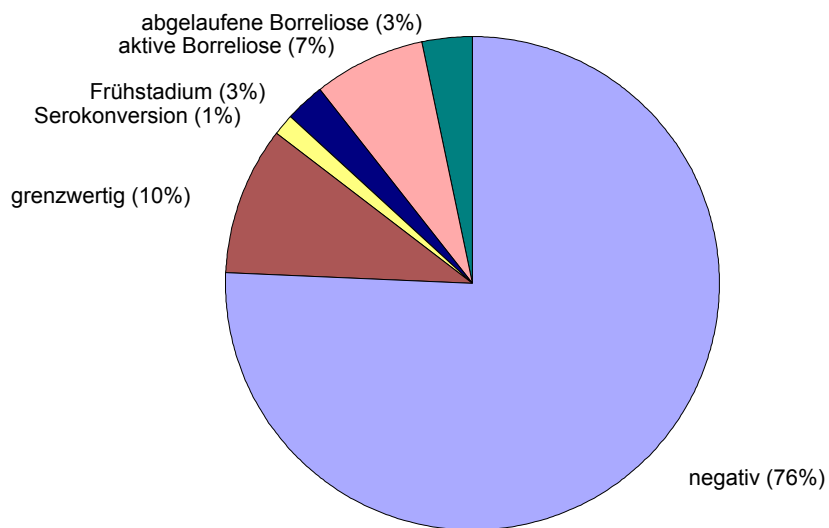


Abbildung 18: Bewertung der Ergebnisse aller Laboreinsendungen von Patienten bis 15 Jahre

### 3.1.2 Häufigkeit von Verlaufskontrollen

Von den 1488 Kindern im Laboreinzugsgebiet wurden insgesamt 298 Kontrolluntersuchungen im Serum angefordert. Bei 217 Patienten (15 %) wurde nur eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Häufigkeit weiterer Bestimmungen war abnehmend, das Maximum betrug sieben Untersuchungen bei einem Patienten (siehe Tab.1).

Bei ähnlicher Verteilung der Mehrfachbestimmungen bei Kindern und Erwachsenen wurden repräsentativ das kindliche Krankengut nach den jeweiligen Ergebnissen aufgeschlüsselt. Am häufigsten wurde ein primär negatives Ergebnis zum Nachweis einer Serokonversion kontrolliert. Bei wiederholt negativem oder grenzwertigem Befund beschränkte man sich meist auf zwei Untersuchungen. Bis zu sechs Kontrollen wurden bei primär positiven Antikörpertitern, die auf eine floride bzw. abgelaufene Borreliose hinwiesen durchgeführt. Auch das ausschließliche Vorliegen von IgM-Antikörpern ohne Entwicklung einer IgG-Antwort führte zu häufigen Kontrollen.

<b>Bewertung</b>	1 Kontrolle	2 Kontrollen	3 Kontrollen	4 Kontrollen	6 Kontrollen
neg. Serologie	115	15	1	0	0
pos. Serologie	36	17	10	5	0
Serokonversion	10	6	2	0	0
nur IgM pos.	16	7	3	3	0
Seronarbe	16	7	2	1	1
grenzwertige Befunde	24	1	0	0	0
gesamt	217	53	18	9	1

*Tabelle 3: Häufigkeiten und Ergebnisse bei Verlaufskontrollen von Kindern*



### 3.1.3 Antikörper-Vorkommen bei Liquoruntersuchungen im Laboreinzugsgebiet

Bei 240 Patienten wurde eine Antikörper-Bestimmung gegen *Borrelia burgdorferi* im Liquor durchgeführt. Bei 23% fanden sich positive IgG-Antikörper, bei 5% waren sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper positiv. Damit liegt das Antikörper-Vorkommen in den untersuchten Liquores bei 28%.

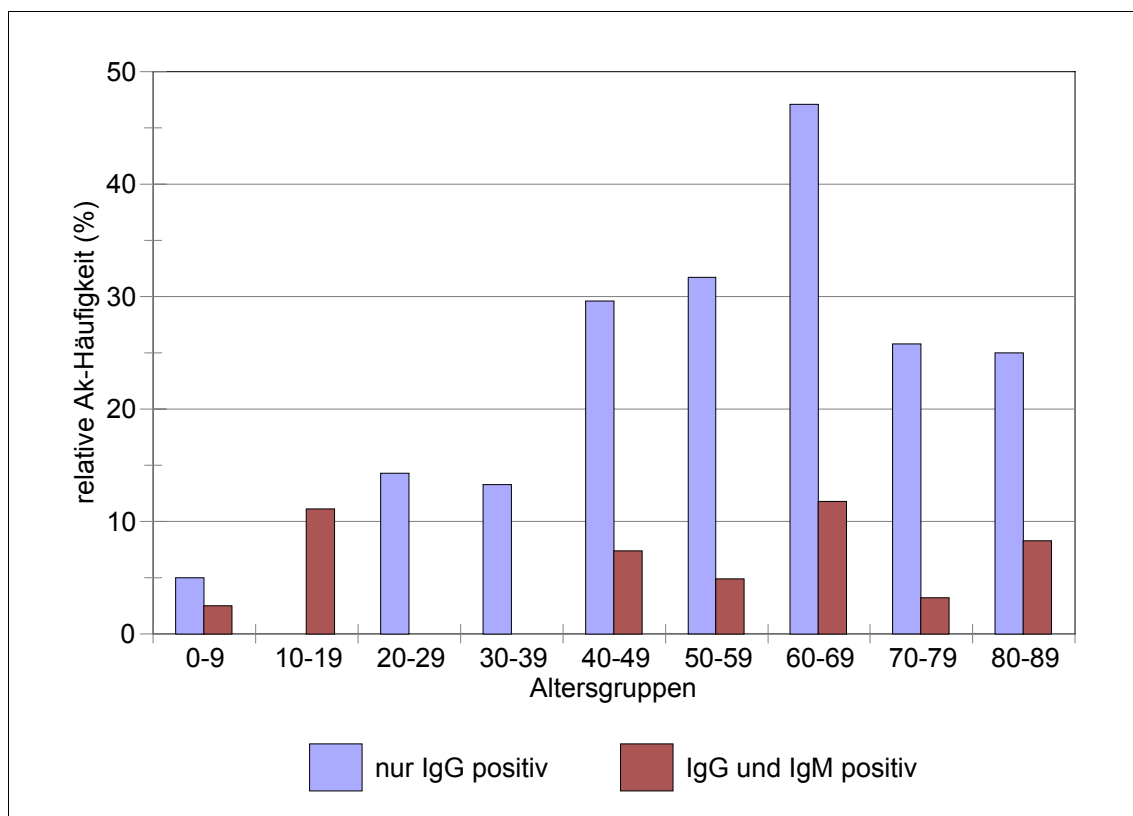


Abbildung 20: Relative Antikörperhäufigkeit im Liquor

Auch bei den Liquoruntersuchungen zeigt sich, dass die relative IgG-Antikörperhäufigkeit mit zunehmendem Alter steigt. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman weist mit  $r=0,7$  auf eine mittlere Korrelation hin. Die Abhängigkeit des Auftretens beider Antikörper vom Alter wies mit  $r=0,38$  nur eine schwache Korrelation auf.

### **3.2 Prävalenz von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern im Raum Rosenheim**

Von Juli bis Oktober 1998 wurden 100 Serumproben von Patienten der Kinderklinik Rosenheim auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* getestet. Die Kinder wurden zu diagnostischen Maßnahmen, chirurgischen Eingriffen oder wegen Erkrankungen stationär aufgenommen, bei denen es sich nicht um die Verdachts- oder Differentialdiagnose Borreliose handelte.

Bei zwei Kindern wurden IgG- Antikörper und bei je einem Kind IgM-Antikörper und sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper gefunden. 96 Patienten waren serologisch negativ. Zwei Kinder hatten grenzwertige IgG-Antikörper-Titer. Unter der Annahme, dass das Patientenkollektiv annähernd die Gruppe der Ein- bis Fünfzehnjährigen in der Region widerspiegelt, ergibt sich eine Prävalenz für IgG - und/oder IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* von 4%.

Patienten:	nur IgG-Ak	2
	nur IgM-Ak	1
	IgG- und IgM-Ak	1
	keine Ak	96
	Insgesamt	100

Von den 100 Patienten gaben 16 einen Zeckenstich in der Vorgeschichte an, 56 war keiner erinnerlich und 28 konnten keine Angaben machen.

Von den 16 Patienten, die einen Zeckenstich angegeben hatten, war lediglich bei einem Patient ein positiver IgG-Antikörper-Titer gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar. Alle anderen waren diesbezüglich serologisch negativ, insbesondere auch ein siebenjähriges Kind, das ein antibiotisch ausreichend behandeltes Erythema migrans in der Vorgeschichte angab.

### 3.3 Serologie und Manifestation der Borreliose im Krankengut der Kinderklinik

#### 3.3.1 Borrelienserodiagnostik

Von den 6772 Kindern, die in dem zweijährigen Zeitraum in der Kinderklinik behandelt worden waren, wurde bei 117 (2%) eine Borrelienserologie im Blut und/oder Liquor angefordert (siehe Kapitel 2.1.2). Diese diente zur Diagnosesicherung bzw. Ausschluss einer Borreliose, wobei die neurologischen Symptome mit 72% die häufigste Ursache zur Antikörper-Bestimmung waren, vor den Gelenkaffektionen (20%), und den Hauteffloreszenzen (9%). Von den 108 Patienten, die auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Blut untersucht worden waren, waren 13 (12%) positiv.

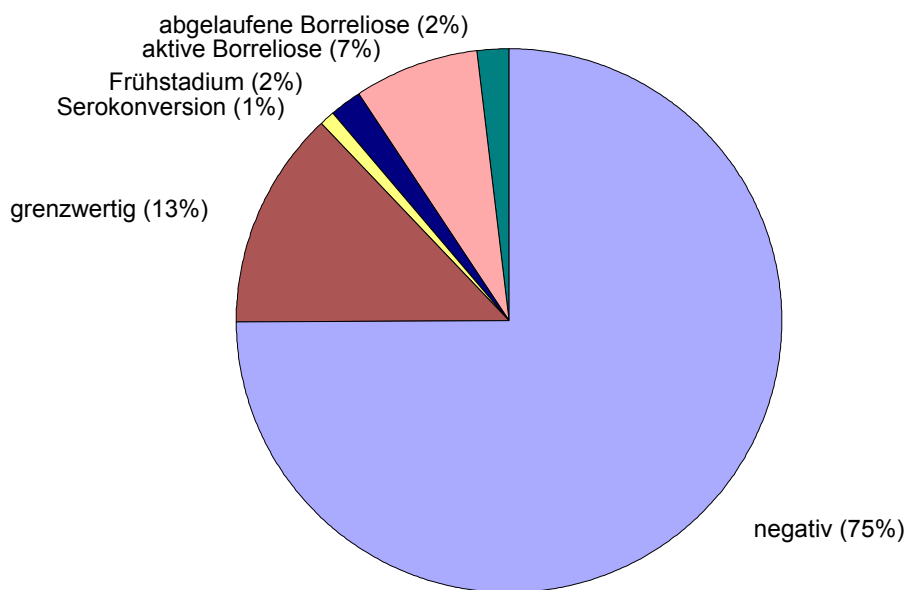


Abbildung 21: Bewertung der Borrelienserologie im Serum von Patienten der Kinderklinik

Die Serumantikörper lagen in folgenden Konstellationen vor:

<b>Positive Serumanti- körper</b>	<b>Borrelenserologie der Kinderklinik (n=108)</b>	<b>Borreliosepatienten der Kinderklinik (n=14)</b>
Nur IgG	3	1
Nur IgM	4	2
IgG und IgM	6	6
Gesamt	13	9

*Tabelle 4: Differenzierung der Borrelien-Antikörper von Patienten der Kinderklinik*

Bei vier Patienten mit positiven Borrelienantikörpern im Serum bestätigte sich durch weitere Untersuchungen, Klinik und Verlauf die Diagnose einer Borreliose nicht, so dass es sich um präexistente Antikörper handelte.

Bei 56 Kindern wurde Liquor auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* untersucht. Dabei wurden bei einem Patienten positive IgG-Antikörper und bei drei Patienten sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper nachgewiesen. Sämtliche Patienten mit positiven Liquorantikörpern waren auch an Borreliose erkrankt.

### **3.3.2 Klinische Manifestationen der Borreliose**

Bei 14 Patienten wurde die Diagnose Borreliose gestellt. Es handelte sich um zwei Mädchen und zwölf Jungen im Alter von zwei bis dreizehn Jahren.

Bei acht Kindern manifestierte sich die Erkrankung als Neuroborreliose, bei zwei als Lyme-Arthritis und bei vier als Erythema migrans. Da die Neuroborreliose mit über der Hälfte der Borreliosefälle die häufigste Manifestation in diesem Krankengut ist, wird diese zuerst und besonders ausführlich behandelt.

### **3.3.2.1 Neurologische Manifestationen**

Acht der vierzehn Borreliosepatienten hatten eine Neuroborreliose. Diese äußerte sich bei vier Patienten als Fazialisparese, wobei zwei zusätzlich eine seröse Meningitis hatten. Drei Patienten litten an einer serösen Meningitis ohne Nervenausfälle. Bei einem Patienten äußerte sie sich als hyperkinetisches Syndrom.

Sämtliche Erkrankungen traten zwischen Juni und September auf mit Schwerpunkt im Frühsommer.

#### **3.3.2.1.1 Fazialisparese**

Bei vier Patienten äußerte sich die Neuroborreliose als Fazialisparese, wobei zwei Patienten an einer begleitenden Meningitis litten. Die Patienten kamen am selben Tag bis maximal eine Woche nach Auftreten der Parese zur stationären Aufnahme. Alle vier Patienten konnten sich an einen Zeckenstich erinnern. Einmal wurde das gleichseitige Ohr, einmal das gegenseitige Ohr zur Fazialisparese als Stichstelle angegeben. Bei zwei Patienten war die genaue Lokalisation des Stiches nicht eruierbar. Bei zwei Patienten ging ein Erythema migrans im Gesichtsbereich (einmal ipsi-, einmal kontralateral zur späteren Fazialisparese) voraus, das jeweils wenige Tage nach dem Stich auftrat und sich wieder spontan zurückbildete. Das Intervall zwischen Zeckenstich und Auftreten der neurologischen Symptome lag zwischen 14 und 30 Tagen, was einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 22 Tagen entspricht.

Klinisch handelte es sich bei drei Patienten um Fazialis paresen mit begleitenden Kopfschmerzen, aber ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Ein Patient klagte zudem über eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Er hatte eine Temperaturerhöhung auf 38,2°C und Zeichen einer meningealen Reizung.

Laborchemisch fiel bei zwei Patienten eine leichte Erhöhung der Leukozytenzahl bis maximal 15700/ $\mu$ l ohne Linksverschiebung im Differentialblutbild auf. Das CRP lag im Normbereich (0 bis 0,5 mg/dl) oder war grenzwertig erhöht. Ein Zusammenhang zwischen laborchemischen Entzündungszeichen und Schwere des klinischen Erscheinungsbildes war nicht festzustellen. Im Serum waren bei zwei Patienten IgG und IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*, bei einem Patienten nur IgM-Antikörper sowie ein grenzwertiger IgG-Titer und bei einem Patienten nur grenzwertige Titer für beide Antikörper nachzuweisen.

Bei einem Patienten war keine Liquorpunktion möglich. Zwei weitere hatten negative, der vierte Patient einen grenzwertig niedrigen IgG-Antikörpertiter gegen *Borrelia burgdorferi*. Die Zellzahl der Patienten, die gleichzeitig an einer Meningitis litten, lag bei 130 – 190 Drittelzellen, der andere Patient hatte einen unauffälligen Liquor.

Durch die zweiwöchige Behandlung mit Ceftriaxon bzw. Cefotaxim sowie oraler Fortführung der Therapie mit Amoxicillin über eine weitere Woche kam es bei drei Patienten zur Besserung bzw. Restitutio ad integrum. Bei einem Patienten, der das Krankenhaus nach sieben Tagen verließ, konnte noch keine wesentliche Besserung der Fazialisparese festgestellt werden.

#### **3.3.2.1.2 Seröse Meningitis**

Bei drei Patienten äußerte sich die Neuroborreliose als seröse Meningitis ohne Nervenausfälle. Die beiden Patienten, die außerdem eine Fazialisparese hatten, wurden im Kapitel 3.3.2.1.1 mitbeschrieben. Zwei Patienten kamen mit seit einer Woche bestehenden Kopfschmerzen und positivem Meningismus zur stationären Aufnahme. Ein Patient klagte über seit einer Woche bestehende Kopfschmerzen und zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Meningismus und neurologische Auffälligkeiten waren nicht nachweisbar. Keiner der Patienten hatte Fieber.

Alle drei Patienten konnten sich an einen Zeckenstich erinnern. Bei zwei Kindern war die Lokalisation nicht mehr eruierbar. Ein Patient hatte einen Zeckenstich am Ohr und entwickelte auch dort ein Erythema migrans. Das Zeitintervall zwischen Zeckenstich und Auftreten der neurologischen Symptome lag zwischen 80 und 90 Tagen (durchschnittlich 87 Tage) und war damit deutlich länger als bei den Fazialispareisen.

Im Blut waren bis auf eine leichte CRP-Erhöhung (0,8 mg/dl) bei einem Patienten keine Entzündungszeichen nachweisbar. Bei einem Patienten waren im Serum IgG- und IgM-Antikörper positiv, bei den beiden anderen fanden sich jeweils nur grenzwertige bzw. schwach positive Titer.

Im Liquor hingegen waren bei allen drei Patienten IgM- und IgG-Antikörper nachweisbar. Auch fiel bei zwei Patienten eine Eiweißerhöhung bis maximal 163 mg/dl auf. Bei dem dritten Patienten wurde keine Eiweißbestimmung durchgeführt. Die Liquorzellzahl schwankte zwischen 0 und 832 Drittelzellen. Es war kein Zusammenhang zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Höhe der Antikörper-Titer, Zellzahl und Eiweißgehalt festzustellen.

Nach zweiwöchiger intravenöser Antibiose mit Ceftriaxon bzw. Penicillin konnten alle Patienten geheilt entlassen werden.

#### **3.3.2.1.3 Hyperkinetisches Syndrom**

Ein Patient wurde mit hyperkinetischem Syndrom stationär aufgenommen. Ein Zeckenstich oder Erythema migrans war nicht rememberlich. Kopfschmerzen wurden verneint. Bei der neurologischen Untersuchung waren keine Nervenausfälle festzustellen. Die Laborparameter im Blut waren alle normal. Im Serum ließen sich positive IgG- und IgM-Antikörper, im Liquor nur positive IgG-Antikörper nachweisen. Die Zellzahl und der Eiweißgehalt lagen im Normbereich.

Es erfolgte eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon. Bei zwei poststationären Untersuchungen war das Kind neurologisch unauffällig, serologische Kontrollen zeigten einen Titerabfall.

### **3.3.2.2 Lyme-Arthritis**

Zwei Jungen im Alter von acht Jahren wurden wegen einer Lyme-Arthritis stationär behandelt. Diese manifestierte sich bei einem Patienten am Knie, bei dem anderen an der Hüfte. Die Erkrankungen traten im Januar und Oktober auf. Die Aufnahme der leicht kranken Patienten erfolgte einen Tag nach Auftreten einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung des jeweiligen Gelenkes. Bei einem Patienten war ein zwei Monate zuvor erfolgter Zeckenstich ohne Erythema migrans eruierbar. Bei beiden Patienten bestand eine Ergußbildung im betroffenen Gelenk. Das Punktat war steril mit zahlreichen Leukozyten.

Im Gegensatz zu den anderen Manifestationen der Borreliose fiel bei einem Patienten eine Beschleunigung der BKS bis 38 mm in der ersten Stunde, ein maximales CRP von 15,3 mg/dl im Serum sowie eine Leukozytose von 15000 Zellen/ $\mu$ l mit Linksverschiebung im Differentialblutbild auf. Bei dem anderen Patienten war die BKS auf 19 mm beschleunigt, CRP und Leukozytenzahl lagen im Normbereich. Die übrigen Blutwerte inklusive Rheumaserologie, Campylobacter-, Yersinien- und Autoantikörpern sowie die Stuhluntersuchung waren sämtlich unauffällig. Im Blut waren bei beiden Patienten positive IgG- und schwach positive IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar.

Die konventionellen Röntgenaufnahmen waren unauffällig.

Nach zweiwöchiger intravenöser Antibiose mit Ceftriaxon bzw. Clindamycin und Penicillin, antiphlogistischer Begleitmedikation und Ruhigstellung konnten beide Patienten beschwerdefrei entlassen werden.



### **3.3.2.3 Erythema migrans**

Zwei Patienten wurden mit einem akuten Erythema migrans am linken Ohr bzw. glutaecal ambulant mitbehandelt. Beiden war ein Zeckenstich vor einer bzw. vor sechs Wochen bekannt. Es handelte sich jeweils um das typische randbetonte Erythem, das sich um die Stichstelle zentrifugal ausbreitete. Die Kinder waren in ihrem Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt. Laborchemisch waren weder Entzündungszeichen noch Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar. Durch zweiwöchige Behandlung mit Amoxycillin konnten beide Patienten geheilt werden. Ein späteres Stadium einer Borreliose trat nicht auf.

Zwei andere Patienten wurden drei Monate bzw. drei Jahre nach einem antibiotisch behandelten Erythema migrans stationär aufgenommen, um bei neurologischen Störung bzw. Gelenkschwellungen ein Folgestadium einer Borreliose auszuschließen. Bei einem Patienten waren positive IgG-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum nachweisbar bei sonst negativen Befunden. Da es sich um keine akuten Borreliosen handelte, wurden die Beschwerden entsprechend der später gestellten Diagnosen (Erythema exsudativum multiforme / passagere Sehstörung und Kopfschmerzen nach grippalem Infekt) behandelt und die ex iuvantibus begonnene Ceftriaxontherapie nach Erhalt der negativen Antikörper-Titer beendet.

### **3.3.3 Vergleich der Borreliosen mit ähnlichen Krankheitsbildern unterschiedlicher Ätiologie im Krankengut der Kinderklinik**

#### **3.3.3.1 Seröse Meningitis**

In diesen zwei Jahren wurden 20 Kinder (zwölf Knaben, acht Mädchen) im Alter von 0 bis 15 Jahren wegen seröser Meningitiden diverser Ätiologien stationär behandelt. Bei zwei Patienten lag gleichzeitig eine Fazialisparese

vor. Sie werden deshalb auch im Patientenkollektiv mit Fazialisparese aufgeführt.

Die Erkrankungshäufigkeit war in allen Altersgruppen ähnlich (Abbildung 22).

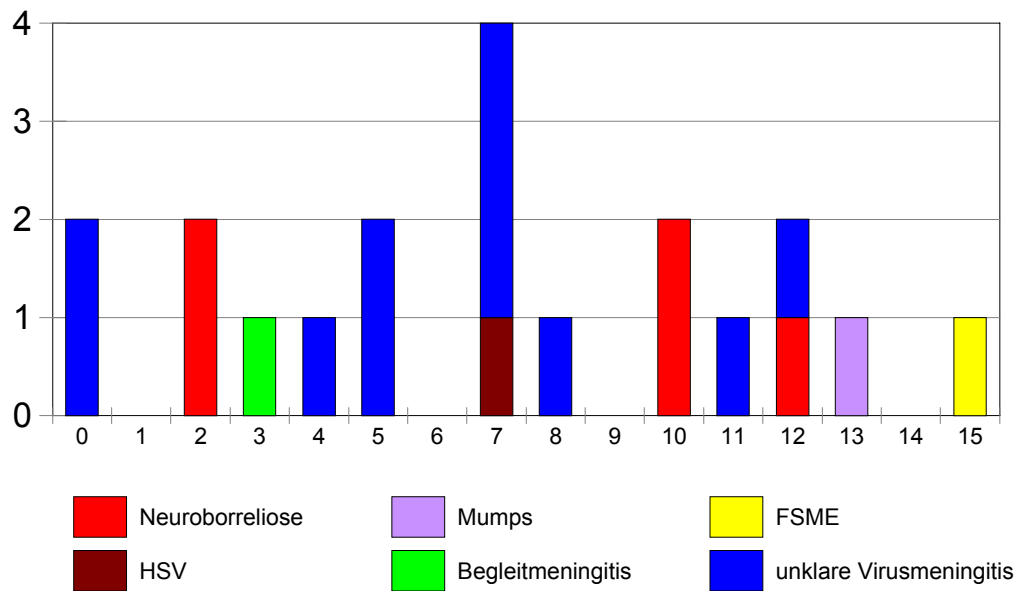


Abbildung 22: Altersverteilung seröser Meningitiden

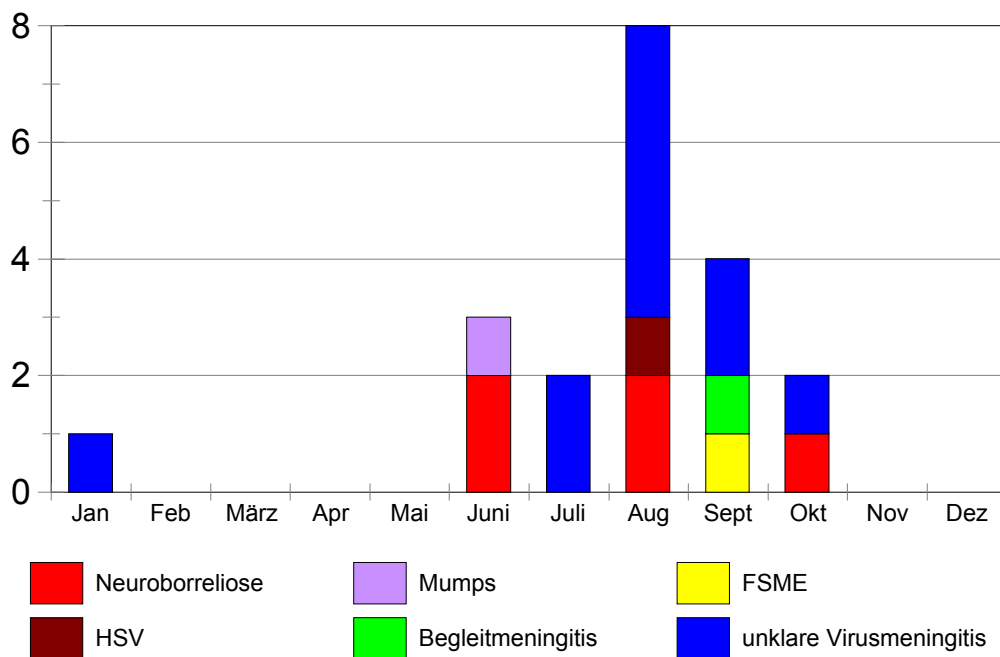


Abbildung 23: Jahreszeitliche Verteilung seröser Meningitiden

Mit einer Ausnahme erkrankten sämtliche Patienten zwischen Juni und Oktober (Abbildung 23).

Klinische Symptome der Patienten mit seröser Meningitis (SM):

Symptom	SM durch Borrelien (n=5*)	SM anderer Ätiologie (n=15)	gesamt (n=20)
Kopfschmerz	4	13	17
Fieber	1	11	12
Erbrechen	0	10	10
Atemwegsinfekt	0	3	3
gleichzeitige Nerven- ausfälle	2	1	3
Myalgien/ Arthralgien	2	0	2
Diarrhoe	0	1	1

\*3 Patienten nur SM, 2 Patienten SM und Fazialisparese

Bei einem Viertel der Patienten wurde die seröse Meningitis durch *Borrelia burgdorferi* verursacht. Bei je einem Patienten wurde Mumps, eine Herpes-simplex-Infektion und eine Frühsommer-Meningoenzephalitis als Ursache gefunden. Einem Patienten hatte eine Begleitmeningitis im Rahmen einer Darminfektion mit *Campylobacter jejuni*. Bei elf Fällen (55%) blieb die Ätiologie unklar (Abbildung 24).

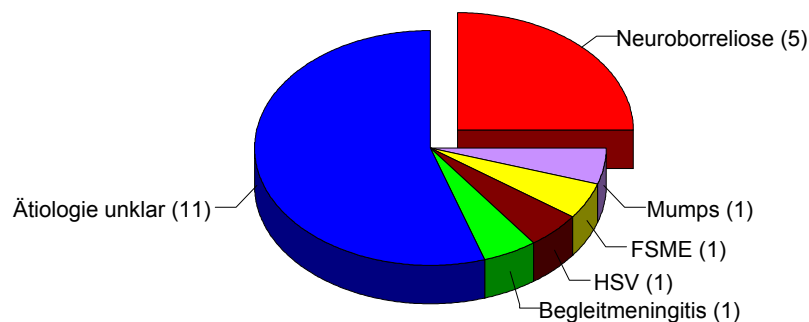


Abbildung 24: Ursachen seröser Meningitiden (n=20)

Mit Ausnahme von zwei Kindern, von denen das eine eine Borreliose, das andere eine meningitische Reizung im Rahmen eines Darminfektes hatte, lag bei sämtlichen anderen Patienten mit seröser Meningitis eine überwiegend lymphozytäre Liquorpleozytose zwischen 78 und 1656 Drittelzellen vor.

Vier Patienten wiesen erhöhte Liquoreiweißwerte zwischen 76 und 163 mg/dl auf. Es waren zwei Kinder mit Neuroborreliose und je eines mit Mumpsmeningitis sowie Frühsommer-Meningoenzephalitis.

Die drei Patienten mit Borrelienmeningitis ohne Nervenausfälle hatten intrathekal spezifische IgG- und IgM-Antikörper, während bei den beiden mit Fazialisparese keine Borrelien-Antikörper im Liquor nachweisbar waren. Im Serum dieser fünf Patienten waren bei zwei beide Antikörper positiv, bei zwei weiteren die IgM-Titer positiv, das IgG grenzwertig und bei einem Patienten beide Antikörpertiter grenzwertig. Sämtliche Patienten mit anderweitig verursachten serösen Meningitiden hatten weder im Liquor noch im Serum Borrelien-Antikörper.

Das CRP der Patienten mit Neuroborreliose lag im Normbereich oder war nur grenzwertig erhöht (maximal 0,8 mg/dl). Bei dem Patienten mit *Campylobacter-jejuni*-Infektion war der Wert auf 7,6 mg/dl und bei fünf Patienten mit unklarer Ätiologie auf maximal 4,5 mg/dl erhöht. Elf Patienten der Gruppe (davon zwei mit Neuroborreliose) hatten eine Leukozytose bis maximal 17500 Zellen/ $\mu$ l mit zum Teil entzündlicher Linksverschiebung im Differentialblutbild.

Insgesamt war kein Zusammenhang zwischen Schwere des Krankheitsbildes, Höhe der Antikörpertiter, Zellzahl und Eiweißgehalt festzustellen.

Bei einem der fünf Neuroborreliose-Patienten waren im EEG leichte Allgemeinveränderungen nachweisbar. Bei den Meningitiden anderer Ätiologie waren bei neun von 15 Patienten Veränderungen im EEG festzustellen, wobei es sich einmal um einen Herdnachweis, sonst um diffuse Störungen handelte.

Von einem Patienten mit Neuroborreliose wurden eine cCT angefertigt, die unauffällig war. Auch drei Kernspintomogramme anderer Meningitis-Patienten waren ohne pathologischen Befund.

Die Behandlung der Neuroborreliosen erfolgte intravenös mit Ceftriaxon. Vier der fünf Patienten wurden geheilt entlassen. Ein Patient mit zusätzlicher Fazialisparese wies noch eine Restschwäche auf, war aber ansonsten beschwerdefrei. Von den 15 Patienten mit seröser Meningitis anderer Ätiologie

wurden elf geheilt und vier in gebessertem Zustand entlassen. Die Behandlung erfolgte je nach Ursache mit Aciclovir bzw. nur symptomatisch.

### 3.3.3.2 Fazialisparese

Im Beobachtungszeitraum wurden 13 Kinder mit Fazialisparese stationär aufgenommen. Zwei Drittel davon waren männlich. Es handelte sich immer um einseitige Fazialis paresen (vier linksseitig, neun rechtsseitig).

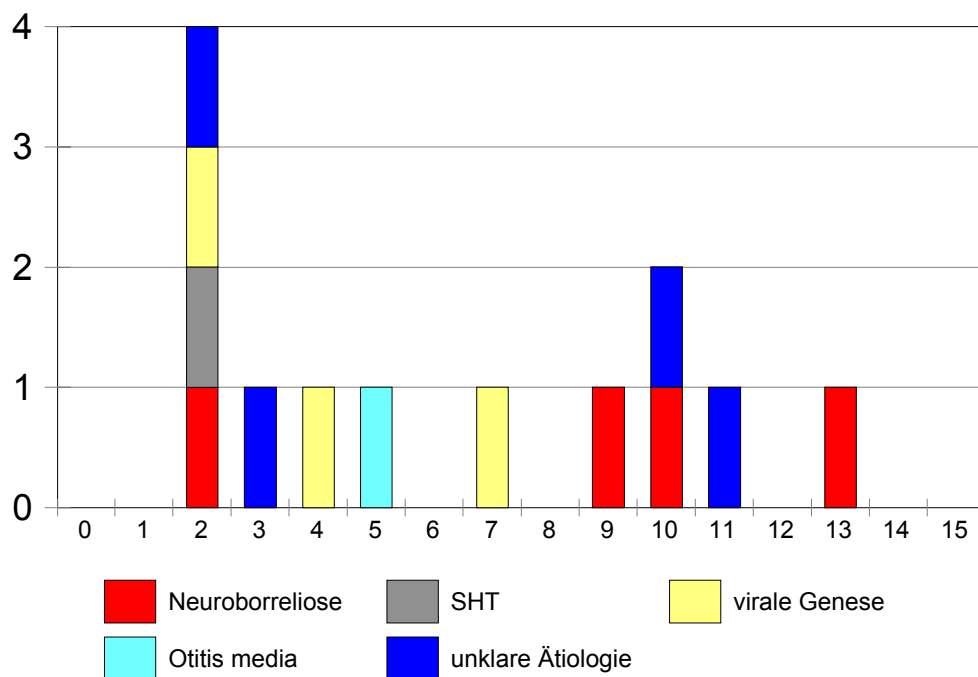


Abbildung 25: Altersverteilung der Patienten mit Fazialisparese

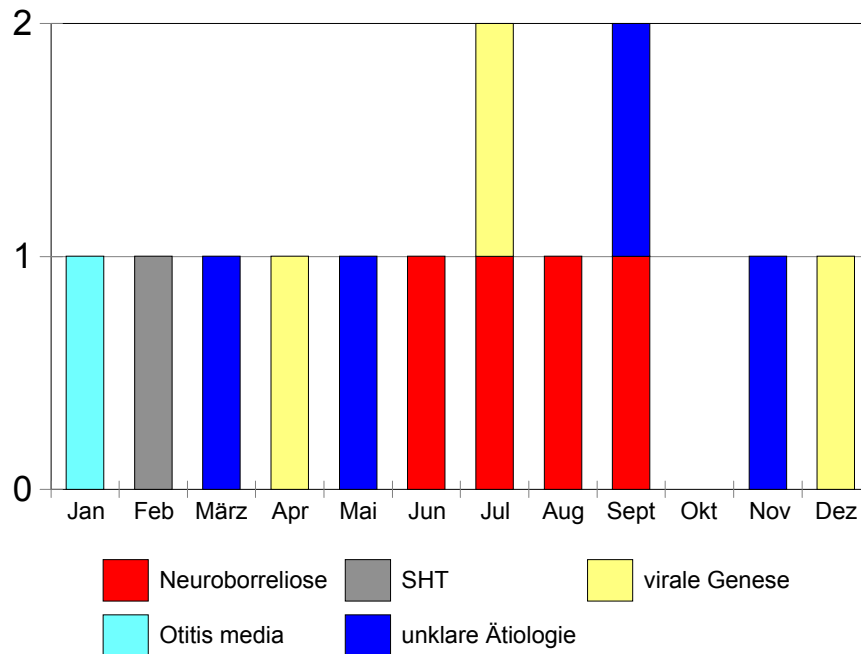
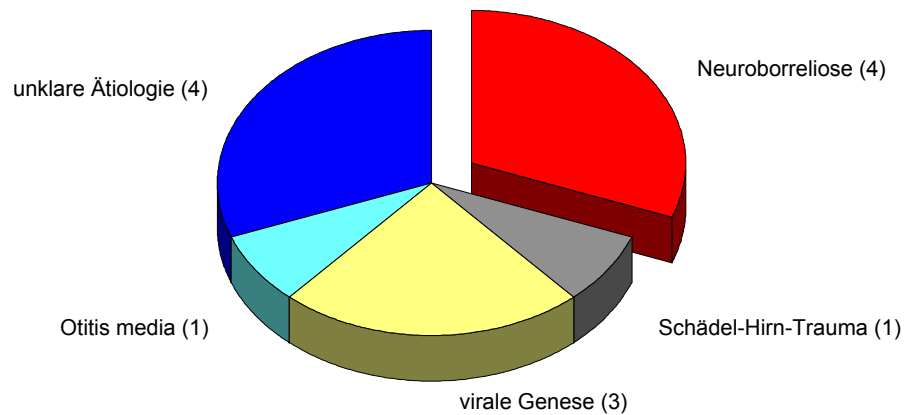


Abbildung 26: Jahreszeitliche Verteilung der Fazialispareesen

Beidseitige Paresen oder kombinierte Paresen mehrerer Hirnnerven traten nicht auf. Die Kinder waren zwei bis 13 Jahre alt. Die beiden Neuroborreliosepatienten, die sowohl eine seröse Meningitis als auch eine Fazialisparese hatten, werden ebenfalls hier erwähnt.

Von den 13 Fazialispareesen wurden vier durch Borrelien verursacht, drei waren viraler Genese (eine Epstein-Barr-Virus-, eine Varizelleninfektion sowie eine Mischinfektion mit beiden Erregern), je ein Fall trat im Rahmen einer Otitis media und eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) auf. Bei den restlichen vier Patienten konnte die Ätiologie nicht geklärt werden (Abbildung 27).



*Abbildung 27: Ursachen der Fazialisparesen (n=13)*

Während die Fazialisparesen anderer Ätiologie relativ gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt waren, traten die durch Borrelien verursachten Fälle sämtlich zwischen Juni und September auf (Abbildung 26).

Vier Patienten klagten über begleitende Kopfschmerzen, ein Patienten hatte Zeichen einer meningitischen Reizung. Bei drei dieser Patienten handelte es sich um Borreliosen, der vierte Patient mit Kopfschmerz hatte eine idiopathische Fazialisparese.



Bei drei Patienten wurde keine Liquorpunktion durchgeführt, da diese entweder technisch nicht möglich war oder von den Eltern verweigert wurde. Von den zehn untersuchten Liquores lag bei acht Patienten die Zellzahl zwischen null und elf Drittelzellen. Die beiden Patienten mit Neuroborreliose, die eine Fazialisparese mit seröser Meningitis hatten, wiesen eine Pleozytose von 130 bis 190 Drittelzellen auf.

Ein Liquor wurde nicht auf Eiweiß untersucht, bei den restlichen neun Patienten inklusive der Fälle mit Neuroborreliose lag der Wert im Normbereich.

Die Untersuchung der Liquores auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* war bis auf einen grenzwertig positiven IgG-Titer immer negativ. Die Diagnose Neuroborreliose wurde bei vier Patienten dennoch gestellt, da sämtliche einen Zeckenstich 14 bis 30 Tage vorher, zwei sogar ein darauf folgendes Erythema migrans angaben. Auch waren in den Seren dieser Patienten dreimal ein positiver, einmal ein grenzwertiger IgM-Titer gegen *Borrelia burgdorferi* nachzuweisen, zum Teil mit beginnender IgG-Antikörperbildung. Dieses serologische Bild weist auf die Frische der Infektion hin. Bei den Fazialisparesen anderer Ätiologie waren die Antikörpertiter gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum negativ bis auf einen Patienten mit Varizellen, bei dem der schwach positive IgM-Titer auf eine Kreuzreaktion zurückzuführen sein dürfte.

Die CRP-Werte sämtlicher Patienten waren normal bis leicht erhöht (maximal 1,7 mg/dl), wobei alle Neuroborreliose-Patienten maximal eine grenzwertige Erhöhung aufwiesen.

Fünf Patienten hatten normale Leukozytenwerte, bei den restlichen sieben Patienten (davon zwei Neuroborrelios) lagen Leukozytosen bis maximal 22000 Zellen/ $\mu$ l vor.

Bei dem Patienten mit Otitis media erfolgte eine Antibiose mit einem Cephalosporin. Bei Verdacht auf Neuroborreliose wurde intravenös mit Ceftriaxon behandelt, bei positivem Ausfall der Borrelienserologie wurde diese Antibiose für zwei bis drei Wochen fortgesetzt. Eine durch Varizellen bedingte Fazialisparese wurde antiviral mit Aciclovir therapiert. Ansonsten erfolgten symptomatische Maßnahmen.

Ein Patient verweigerte die Therapie und verließ die Klinik nach den diagnostischen Maßnahmen. Von ihm ist der weitere Verlauf unbekannt. Von den übrigen Patienten wurden zwei mit unveränderter Symptomatik, sechs Patienten gebessert und vier geheilt entlassen.

#### **3.3.3.3 Andere Manifestationen**

Die häufigsten Differentialdiagnosen zur Lyme-Arthritis waren die Coxitis fugax (sieben von 23 Patienten mit Gelenkaffektionen, die auf Borreliose serologisch untersucht worden waren) und andere reaktive Arthritiden (fünf von 23 Patienten).

Eine weitere vergleichende Betrachtung zu den Fällen von Erythema migrans und Lyme-Arthritis erscheint bei dem sehr inhomogenen Krankengut und den niedrigen Fallzahlen wenig sinnvoll.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Borrelienserodiagnostik im Labor Prof. Dr. Rodt – Dr. Mildner – Dr. Rossmann**

#### **4.1.1 Häufigkeit und Altersverteilung der Antikörpervorkommen**

Im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr. Mildner - Dr. Rossmann wurde von Mai 1996 bis April 1998 die Seren von 10594 Patienten auf Borrelien-Antikörper getestet. Bei 19% ergab sich ein positiver Befund. Mitte der achtziger Jahre waren im Max-von-Pettenkofer-Institut München nur 11% aller auf Borreliose untersuchten Serumproben positiv [192]. Es handelte sich dabei um ein vergleichbares Patientengut. Dieser Anstieg könnte durch eine Zunahme der Borrelieninfektionen bedingt sein (z.B. durch verändertes Freizeitverhalten, klimabedingte Schwankungen der Anzahl der Zecken, Zunahme infizierter Zecken). Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die Borreliose häufiger in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen wird und borrelienbedingte Erkrankungen auch als solche erkannt werden [30, 50, 74, 88].

Bei den Kindern bis zum vollendeten fünfzehnten Lebensjahr waren bei 12% Borrelienantikörper nachzuweisen. Das Auftreten von isolierten IgG-, isolierten IgM-Antikörpern oder beiden Antikörpern war mit 3 – 5% ähnlich häufig. Innerhalb dieser Gruppe konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und relativer Antikörperhäufigkeit festgestellt werden. Das ausschließliche Vorkommen von IgG-Antikörpern bei den Säuglingen deutet auf eine transplazentare Übertragung maternaler Antikörper hin. In einer Schweizer Untersuchung an Neugeborenen hatten alle Kinder von Müttern mit Antikörpern gegen Borrelien auch spezifische Antikörper [121].

Bei Betrachtung sämtlicher Altersgruppen besteht eine starke Korrelation zwischen steigendem Lebensalter und relativer IgG-Antikörper-Häufigkeit, da mit fortschreitendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer abgelaufenen Infektion zunimmt. Auch treten floride Spätstadien der Borreliose, für die ein isoliert hoher IgG-Titer typisch ist, überwiegend bei älteren Menschen auf.

Antikörperkonstellationen, die als hinweisend auf eine durchgemachte Borrelieninfektion interpretiert wurden, fanden sich im Erwachsenenkollektiv bei 9%, bei den Kindern nur bei 3% der Fälle (Abbildung 18 und 19).

Hingegen läßt sich nur eine mittlere Korrelation für das isolierte IgM-Antikörpervorkommen bzw. kein Zusammenhang für das gleichzeitige Auftreten beider Antikörper nachweisen, was auf eine gleichmäßige Verteilung aktiver Borrelieninfektionen auf alle Altersklassen hindeutet.

Mit zunehmendem Alter und damit steigender Expositionsdauer ist in einem Gebiet mit relativ hoher Zeckenkontamination die Infektionswahrscheinlichkeit entsprechend erhöht [26, 64, 65, 120, 166, 178]. So hatten in einer Untersuchung in Massachusetts 8% der asymptomatischen Erwachsenen IgG-Antikörper, asymptomatische Kinder hingegen keine [178]. In einer Schweizer Studie waren 20,2% der Waldarbeiter, die jünger als 25 Jahre waren seropositiv, bei den über 54-jährigen hingegen 60,5% [123]. Einige Arbeiten [1, 4, 64] zeigten keinen Zusammenhang zwischen Expositionsdauer, bzw. -risiko und Antikörpervorkommen. Es handelte sich bei diesen Studien um Gegenden mit hoher Prävalenz von Serum-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* in der Normalbevölkerung.

Das zunehmende Antikörpervorkommen im höheren Lebensalter entspricht dabei nicht einer höheren Erkrankungshäufigkeit [4, 54, 155]. Es kann sich um inapparent verlaufene Infektionen oder persistierende Antikörper -Titer nach ausgeheilten Erkrankungen handeln. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Serokonversions-Erkrankungsrate nach Zeckenstich regional unterschiedlich ist. Mit Ausnahme einer hohen Serokonversionsrate von 20-30% in einer Untersuchung an österreichischen Rekruten und Kindern lag sie sonst in Deutschland und der Schweiz bei 1-9,3%; das Erkrankungsrisiko lag bei 0,3-4% [53, 79, 136, 146, 148, 161, 169].

Die Patienten, deren Seren im Labor Prof. Dr. Rodt - Dr. Mildner - Dr. Rossmann auf Borrelien-Antikörper untersucht worden waren, repräsentieren nicht die Normalbevölkerung, da es sich um ein vorselektioniertes

Krankengut handelt. Die Einsendungen erfolgten von Ärzten und Kliniken überwiegend zwecks Sicherung bzw. Ausschluß der Verdachtsdiagnose Borreliose oder nach Zeckenstich. Aus diesen Gründen dürfte die Durchsuchung der Normalbevölkerung niedriger sein. Von 12% der Kinder, deren Seren im Labor auf Borrelien-Antikörper hin untersucht worden waren, war der Nachweis positiv. Bei den Kindern der Kinderklinik, von denen eine Borrelienserologie angefordert worden war, fanden sich ebenfalls in 12% der Fälle Antikörper. Dagegen waren nur 4% der Kinder der Kinderklinik, die keine Hinweise auf eine Borrelieninfektion hatten positiv (siehe Kapitel 4.2). Ähnliche Ergebnisse zeigte die oben genannte Münchner Studie eines identisch selektierten Patientengutes. Dort waren von allen angeforderten Lyme-Serologien des Labors 11% Antikörper-positiv, dagegen nur 2% einer gesunden Kontrollgruppe [192].

Der Einfluß der Patientenselektion auf die Antikörper-Prävalenz ist unterschiedlich. In einer polnischen Studie betrugen die Häufigkeiten bei Blutspendern als Repräsentanten der Normalbevölkerung 6%, bei Landwirten 11-28%, bei Waldarbeitern 26-39%, bei den Patienten einer neurologischen Klinik 12% und denen einer dermatologischen Abteilung 27%, was einer Schwankungsbreite bis Faktor 6,5 entspricht [31]. Dagegen war in einer Schweizer Studie kein signifikanter Unterschied in der Antikörperprävalenz zwischen Patienten in neurologischen Kliniken und Blutspendern eruierbar [4].

#### **4.1.2 Schwierigkeiten bei der serologischen Befundinterpretation**

Verglichen wurden die serologischen Befundinterpretationen von Erwachsenen und Kindern des gesamten Laboreinzugsgebietes und Kindern der Kinderklinik mit der Differentialdiagnose Borreliose (Abbildungen 18, 19, 21).

Die Befunde der beiden Kinderkollektive sind fast identisch. Antikörperkonstellationen, die auf eine aktive Borreliose hinweisen, lagen bei allen drei Patientengruppen bei 7 – 8%. Ebenso waren der Anteil der Serokonversionen (1%) und der Frühstadien (2-3%) gleich. Entsprechend dem in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Anstieg der IgG-Antikörperhäufigkeit mit fortschreitendem Alter sind im Erwachsenenkollektiv gut dreimal so viele Hinweise auf eine durchgemachte Infektion zu finden. Mit 2/3 (Erwachsene) bis 3/4 (Kinder) aller Befunde sind die negativen Resultate am häufigsten. Grenzwertige Ergebnisse sind in allen drei Gruppen ähnlich und haben mit 10 -14% einen nicht unerheblichen Anteil, was auch auf die Problematik der Befundbeurteilung hinweist.

Wegen des Fehlens klinischer Angaben ist die Interpretation der serologischen Befunde schwierig. Lagen bei einem Patienten mehrere aufeinanderfolgende Bestimmungen vor, wurde der Antikörper-Verlauf in der Bewertung berücksichtigt. In der Regel läßt das Bandenmuster im Immunoblot Rückschlüsse auf die Infektionsdauer zu [40, 122, 133, 188]. Diese Detailinformationen waren im zur Verfügung gestellten Datenmaterial nicht enthalten, wurden aber in der Beurteilung durch das Labor berücksichtigt.

Die unter „aktiver Borreliose“ aufgezählten Patienten können sich sowohl in einem floriden als auch in einem abgelaufenem Krankheitsgeschehen befinden. Es fehlen fälschlicherweise die erkrankten Patienten, bei denen es noch nicht zur Serokonversion gekommen ist. Dagegen zählen fälschlicherweise auch die Patienten dazu, deren Antikörper nach erfolgreicher Therapie persistieren [56, 182]. Soweit dies anhand von Mehrfachbestimmungen bei einzelnen Patienten ersichtlich war, wurde dem durch Zuordnung in die Gruppe „abgelaufene Borreliose“ Rechnung getragen.

Am eindeutigsten zu interpretieren sind frische Infektionen (symptomatisch oder asymptomatisch) anhand der Serokonversion.

Schwierigkeiten bereitet auch die Einordnung grenzwertiger Befunde bei Einzelbestimmungen, da es sich neben falsch positiven Reaktionen auch um

sehr frühe Erkrankungsstadien handeln kann. Persistierende IgM-Vorkommen ohne IgG-Entwicklung wurden zu den Frühstadien gezählt. In der Literatur wird diese Konstellation unterschiedlich bewertet. Es kann sich neben Kreuzreaktionen bzw. falsch positiven IgM-Bestimmungen auch um Infektionen handeln, bei denen durch eine frühzeitig durchgeführte Antibiose die weitere Immunantwort unterdrückt wurde [88, 133, 175, 179].

Aus diesen Überlegungen heraus lässt sich das Kontrollverhalten der Ärzte bei den jeweiligen Befundkonstellationen erklären. Die absolut häufigsten Kontrollserologien erfolgten zur Überprüfung primär negativer Ergebnisse bei anhaltendem Krankheitsverdacht. Die größte Anzahl von Folgebestimmungen pro Patient wurde bei primär positivem Antikörpernachweis sowie persistierend isoliertem IgM-Vorkommen durchgeführt.

Die Mehrfachbestimmungen bei primär positiven Antikörpern dürften Therapiekontrollen sein. Dies ist kritisch zu sehen und weist auf die Schwierigkeiten bei der Beurteilung des Behandlungserfolges hin. Ausschlaggebend ist der klinische Verlauf. Absinkende Antikörpertiter bestätigen eine Heilung. Jedoch können trotz adäquater Therapie IgG- und IgM-Antikörper über Monate und Jahre persistieren, ohne dass sich bei unauffälliger Klinik daraus eine Behandlungsindikation ergibt [83, 88, 133, 180, 182]. Es wurden nach langdauernder Antibiose noch intrazelluläre Erreger und Borrelien-DNA im Urin nachgewiesen [12, 59]. Um zwischen einer Seronarbe und einer Immunreaktion bei Erregerpersistenz zu unterscheiden gibt es daher die Forderung, als Therapiekontrolle eine PCR durchzuführen [118] oder die Antikörper sechs Monate nach Behandlungsende durch das gleiche Testverfahren zu kontrollieren, selbst wenn keine klinischen Zeichen nachweisbar sind. Dabei wird ein gleichbleibender oder absinkender Titer als Therapieerfolg gewertet, ein ansteigender Titer als Indikation zur erneuten Therapie gesehen [47].

#### **4.1.3 Antikörper-Prävalenz im Liquor im Laboreinzugsgebiet**

Im Untersuchungszeitraum wurde der Liquor cerebrospinalis von 240 Patienten auf Borrelien-Antikörper untersucht. Ähnlich dem Neuroborreliose-Krankengut einer dänischen Studie [74] ergibt die Altersverteilung eine zweigipfelige Kurve mit jeweils einem Maximum in der Kindheit und der fünften Lebensdekade. Da die Einsendungen der Liquores fast ausschließlich durch Kliniken erfolgten, ist die Altersverteilung mit durch das Einweisungsverhalten bedingt. Kinder mit meningitischen Zeichen oder Paresen werden stationär behandelt. Radikulitische Schmerzen wie bei Zoster-Neuralgie oder bei Bannwarth-Syndrom treten überwiegend im höheren Lebensalter auf und führen dann vermehrt zu stationären Einweisungen [74, 133]. Außerdem liegen die Altersgipfel der Neuroborreliosen bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahre sowie bei den 40- bis 70-jährigen [192].

Kontrollpunktionen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Eine eingreifende Untersuchung wie die Liquorpunktion wird bei Kindern nur in zweifelhaften Fällen oder im Rahmen klinischer Studien wiederholt.

23% der Patienten hatten isoliert positive IgG-Antikörper. Bei 5% der Patienten waren sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper nachweisbar, was sowohl auf eine aktive Neuroborreliose als auch auf persistierende Antikörper einer stattgehabten Infektion hinweisen kann. Zur genaueren Interpretation wäre die Kenntnis der entsprechenden Serumantikörper erforderlich.

Das gesamte Liquor-Antikörper-Vorkommen im Untersuchungsgut von 28% zeigt auf, dass die Neuroborreliose eine häufige Differentialdiagnose bei neurologischen Erkrankungen ist und auch bei unklaren neurologischen Krankheitsbildern immer in Betracht gezogen werden muß [83, 134].



## **4.2 Prävalenz von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern im Raum Rosenheim**

Bei einer Untersuchung von Zecken in Süddeutschland waren im landesweiten Durchschnitt 13,6% mit Borrelien infiziert. Dabei fand sich der höchste Anteil infizierter adulter Zecken (33,8%) in den Isarauen nördlich von München [192]. Diese Werte liegen im Bereich anderer mitteleuropäischer Staaten (siehe Kapitel 1.8 und [169]).

Statistisch gesehen ist im südbayerischen Raum bei zirka jedem fünften Zeckenstich die Möglichkeit einer Borrelieninfektion gegeben. Vor allem Kinder in ländlichen Gegenden sind durch ihr Freizeitverhalten vermehrt exponiert. In der Fachliteratur finden sich zwar zahlreiche Daten über das Antikörpervorkommen gegen *Borrelia burgdorferi* bei Erwachsenen (siehe Literaturübersicht Epidemiologie im Anhang), es existieren aber kaum Untersuchungen bei Kindern. Um die Wertigkeit einer Antikörperbestimmung für die Diagnosestellung einschätzen zu können, ist es hilfreich, die Häufigkeit von spezifischen Antikörpern in einer bezüglich der Borreliose asymptomatischen Bevölkerung zu kennen.

Zur Feststellung der Antikörperprävalenz gegen *Borrelia burgdorferi* im Raum Rosenheim wurden von Juli bis Oktober 1998 Serumproben von 100 Patienten der Kinderklinik Rosenheim untersucht. Um ein für die Normalbevölkerung repräsentatives Patientengut zu erhalten, durften die Kinder weder an einer aktiven Borreliose erkrankt sein noch Symptome aufweisen, bei denen differentialdiagnostisch eine Borreliose in Betracht kam.

Zwei Patienten hatten IgG-, ein Patient IgM- und ein weiterer Patient sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper. So konnten insgesamt bei 4% IgG- und/oder IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden.

Von den 100 Patienten konnten sich 16 an einen Zeckenstich erinnern, unter anderem ein Antikörper-positives Kind. Da viele Stiche, vor allem die der kleineren Nymphen und Larven unbemerkt bleiben, ist von deutlich mehr

Ereignissen auszugehen. So haben in einer Untersuchung nur 30 – 40% der Patienten, die an einer Borreliose erkrankt waren, einen Zeckenstich bemerkt [133].

Das Kind, das in der Vorgeschichte ein antibiotisch ausreichend behandeltes Erythema migrans angab, war Antikörper-negativ. Entweder waren diese inzwischen wieder unter die Nachweisgrenze abgefallen, oder es entwickelte auf Grund der lokalen Erkrankung bzw. einer früh begonnenen Antibiose keine Antikörper [3, 42, 45, 46, 88, 164, 175, 179, 182, 191].

Ein ähnlicher Durchseuchungsgrad und das Überwiegen der IgG-positiven Patienten fand sich auch in einer großen Studie über die *Borrelia burgdorferi*-Antikörperprävalenz bei Kindern in Niedersachsen [34]. Dort wurden die Serumproben von 574 Kindern auf spezifische Antikörper getestet. Die Patientenselektion erfolgte nach den selben Kriterien wie in der Kinderklinik Rosenheim. In Niedersachsen wiesen 13 (2,3%) der Kinder nur IgG-, vier (0,7%) nur IgM-Antikörper und zwei (0,3%) beide Antikörper auf, sodaß insgesamt 3,3% der Kinder positiv getestet wurden.

In einer anderen Untersuchung an 71 überwiegend kindlichen Patienten, die sich in der Kinderpoliklinik Erlangen mit einem Zeckenstich vorstellten, hatten zwei Kinder (2,8%) präexistente Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* [79]. Diese Arbeit ist jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da es sich nicht ausschließlich um Kinder handelte (Alter zwischen sechs Monaten und 29 Jahren). Außerdem war das Patientengut dadurch vorselektioniert, dass bei allen Patienten ein frischer Zeckenstich als Einschlußkriterium vorliegen mußte.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in den drei deutschen Studien (Hannover, Erlangen, Rosenheim) an Kindern bzw. überwiegend kindlichem Patientengut die Antikörperprävalenz gegen *Borrelia burgdorferi* ähnlich niedrig ist. Dennoch ist diese Durchseuchung nicht zu vernachlässigen. Die Tatsache, dass auf der einen Seite 4% der Kinder, bei denen weder eine akute noch eine durchgemachte Borreliose vorlag, spezifische Antikörper aufwie-

sen, auf der anderen Seite Patienten mit abgelaufener Borreliose Antikörpernegativ waren, unterstreicht die Problematik der serologischen Diagnostik. Die Antikörperbestimmung ist eine gute Methode zur Diagnosesicherung, sollte jedoch immer in Zusammenschau mit Klinik und Anamnese beurteilt werden.

## **4.3 Manifestation der Borreliose im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim**

### **4.3.1 Häufigkeit und klinisches Spektrum**

Im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim, die durchschnittlich 3400 Kinder pro Jahr stationär betreut, macht der Anteil der an Borreliose erkrankten Patienten 0,2% aus. Bei pädiatrischen Patienten in Deutschland wurde eine Inzidenz für die Neuroborreliose mit 5,8/100000, für die Lyme-Arthritis mit 4/100000 angegeben [34, 89].

Inzidenzen für dieses Krankheitsbild mit seinen verschiedenen Ausprägungen können aus den in dieser Studie vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden, da nicht die gesamte kindliche Bevölkerung der Region durch die Kinderklinik versorgt wird. Vor allem Patienten mit Erythema migrans und Lyme-Arthritis werden überwiegend ambulant behandelt [100]. Es erfolgt eine überlappende Versorgung der Patienten mit anderen Krankenhäusern, zum Teil auch höherer Versorgungsstufe. Größere Kinder werden auch in Erwachsenenabteilungen mitbehandelt.

Bei den Manifestationen der Borreliose im Krankengut der Kinderklinik Rosenheim steht die Neuroborreliose mit 57% im Vergleich zur Lyme-Arthritis (14%) und Erythema migrans (29%) im Vordergrund. Dies entspricht grob der in einer anderen Studie gefundenen Krankheitsverteilung der Borreliosepatienten einer Kinderklinik [34]. Im Gegensatz dazu finden sich in einer europäischen Untersuchung, die sich nicht nur auf stationäre Patienten beschränkt, in 77% der Fälle ein Erythema migrans, in 16% eine Neuroborre-

liose und in 7% Gelenkmanifestationen [17]. Ein Grund dafür ist die oben genannte Patientenselektion.

Die Borreliose des Nervensystems manifestierte sich hauptsächlich als Fazialisparese und seröse Meningitis, in einem Fall auch als Verhaltensstörung. Außerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde in der Kinderklinik ein Patient mit borrelienbedingter Radikulitis behandelt, die bei Kindern eine seltene Erscheinungsform darstellt [32, 192]. Diese Verteilung der Manifestationen entspricht dem klinischen Bild der Neuroborreliose bei Kindern im europäischen Raum. In einer Studie an 169 an Neuroborreliose erkrankten Kindern in Niedersachsen litten 55% der Patienten an einer Fazialisparese, 27% an einer serösen Meningitis, die übrigen 18% verteilten sich auf seltene Manifestationen [34].

Bei Erwachsenen steht die Radikulitis als Ausprägung der Neuroborreliose im Vordergrund [48, 74, 133, 163]. Dies könnte durch die Lokalisation des initialen Zeckenstiches bedingt sein, der sich bei Kindern häufiger im Kopfbereich, bei Erwachsenen an Rumpf und Extremitäten findet [58]. Die unterschiedliche örtliche Verteilung der Stiche wird von manchen Autoren auch als Grund angeführt, dass Erwachsene im Vergleich zu Kindern häufiger an Arthritis als an neurologischen Symptomen erkranken [17, 74].

Die Unterschiede in den klinischen Manifestationen der Borreliose zwischen Europa und den Vereinigten Staaten dürfte durch die verschiedenen Borrelienstämme bedingt sein. Die europäischen Stämme sind deutlich neurotroper als die in den USA fast ausschließlich vorkommende *Borrelia burgdorferi sensu strictu*, die überwiegend Arthritiden auslöst [44, 144, 152, 189].

### **4.3.2 Neuroborreliose**

#### **4.3.2.1 Diagnosekriterien**

Im Krankengut der Kinderklinik wurde eine Neuroborreliose diagnostiziert, wenn Anamnese, Klinik und Labor einen schlüssigen Befund ergaben. Eine

positive Liquorserologie oder ein entzündliches Liquorsyndrom mit entsprechender Klinik reichte für die Diagnosestellung einer Neuroborreliose aus. Bei typischer Symptomatik sowie Zeckenstich und/oder Erythema migrans in der neueren Vorgeschichte wurde bei ausschließlich im Serum positiven Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* (negative Liquorserologie) ebenfalls die Diagnose Neuroborreliose gestellt. Dabei wurden die Kinder mit eingeschlossen, bei denen eine Liquorpunktion verweigert wurde bzw. technisch nicht möglich war.

Der Nachweis einer autochtonen Antikörperbildung im Liquor cerebrospinalis sichert die Diagnose Neuroborreliose. Bei Nachweis von spezifischen Antikörpern im Liquor muß bedacht werden, dass diese nicht unbedingt von einer Infektion des ZNS herrühren, sondern aufgrund einer infektionsbedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke aus dem Serum stammen. Dies gilt insbesondere für IgG-Antikörper wegen ihrer geringen Molekülgröße. Der intrathekale IgM-Nachweis ist dagegen diagnostisch sehr zuverlässig [34]. Der Nachweis einer autochtonen Antikörperbildung kann durch Vergleich der Extinktionswerte bei der Antikörperbestimmung in Liquor und Serum erbracht werden [3, 34, 70]. Da die intrathekale Antikörperproduktion auch noch Jahre nach einer Behandlung gefunden werden kann, ist sie kein sicherer Marker für die Krankheitsaktivität [140].

Mehrere Autoren sehen diesen Nachweis nicht als unabdingbar an [19, 55, 95, 96, 127, 131, 142, 167]. Isaakainen [95] hielt in seiner Studie bei zwei Kindern die Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose trotz negativer intrathekalen Antikörperproduktion aufrecht. Er sah die typische Symptomatik einer Fazialisparese mit vorausgegangenem Erythema migrans, mononukleärer Liquorpleozytose und *Borrelia burgdorferi*-spezifischen Serum-Antikörpern als ausreichend für die Diagnosestellung an.

Es wird betont, dass der Nachweis intrathekalen Antikörper bzw. deren Produktion hilfreich für die Diagnosestellung einer Neuroborreliose ist, dass aber negative Liquorbefunde keineswegs eine ZNS-Mitbeteiligung aus-

schließen, vor allem wenn die Punktion früh im Krankheitsverlauf erfolgte [3, 42, 67, 83, 93, 94, 95, 127, 132]. Es wurden immer wieder Fälle aufgezeigt mit relativ später intrathekaler Antikörper-Entwicklung bis zu einem Zeitraum von maximal 120 Tagen [93, 94, 115]. So wies man nach zwei- bis vierwöchiger Krankheitsdauer bei Kindern mit Borrelien-induzierter Fazialisparese, die nach CDC-Kriterien diagnostiziert worden war, nur bei 36% eine intrathekale Antikörperbildung nach [13]. In einer dänischen Studie [73] stieg die Nachweiswahrscheinlichkeit von Liquor-Antikörpern von 48% nach zweiwöchiger auf 100% nach sechswöchiger Krankheitsdauer an. Mehrfach konnten Borrelien aus dem Liquor isoliert werden, obwohl dort keine spezifischen Antikörper und keine oder nur eine mäßige entzündliche Reaktion festzustellen waren [94, 139]. Deshalb kann eine Neuroborreliose durch negativen Liquorbefund nur dann weitgehend ausgeschlossen werden, wenn die klinische Symptomatik schon mehr als drei Monate besteht und keine entzündlichen Liquorveränderungen nachweisbar sind. In einer Studie hatten bei Aufnahme nur 58% der Neuroborreliose-Patienten im Serum und 72% im Liquor einen positiven Antikörpernachweis [133].

Typisch für eine Neuroborreliose ist neben der spezifischen Antikörperbildung das Auftreten eines entzündlichen Liquorsyndroms mit Pleozytose und Eiweißvermehrung. Im europäischen Schrifttum ist dies in über 93% der Fälle beschrieben (Pleozytose bei 91-96%, Eiweißerhöhung bei 77-85%) [13, 34, 133, 180].

#### **4.3.2.2 Anteil der Borreliose als Ursache der peripheren Fazialisparese und aseptischen Meningitis**

Die Borreliose war mit ca. einem Drittel der Fälle die häufigste nachgewiesene Ursache von Fazialisparesen. In den Sommermonaten (Juni bis September) machte sie im Krankengut der Kinderklinik sogar 2/3 der Faziali-

sparesen aus. Ein Drittel der Fazialis paresen wurde durch andere bakterielle oder virale Infektionen bzw. traumatisch verursacht. Bei dem restlichen Drittel blieb die Ätiologie unklar. In anderen europäischen Studien beträgt der Anteil der Borrelien-induzierten Fazialis paresen bei Kindern 15% bis 30%, in den Sommermonaten bis 50% [33, 34, 133, 137, 180]. Bei Erwachsenen liegt der Anteil mit 1% bis 20% deutlich niedriger [34, 131, 133].

In frühen Studien (vor Entdeckung der Borreliose) machte der Anteil der idiopathischen Fazialis paresen bis zu 68% aus [113]. Engelhardt [51] wies auf die Bedeutung der Liquorpunktion bei idiopathischen Fazialis paresen hin. In seiner Studie wiesen vier von neun Patienten Befunde auf, die unter heutigen Gesichtspunkten mit einer Neuroborreliose vereinbar wären. Seit der Entdeckung der Borreliose sank der Anteil der idiopathischen Fazialis paresen auf etwa 43% [34].

In unserem Krankengut war bei einem Viertel der Kinder mit seröser Meningitis eine Borrelieninfektion ursächlich. Je ein Patient hatte eine Mumps-, bzw. Herpes-simplex-Meningitis, eine FSME, sowie eine meningitische Mitreaktion im Rahmen einer Enteritis. In 55% der Fälle blieb allerdings die Ätiologie ungeklärt. Da diese überwiegend in den Sommermonaten auftraten, sind vor allem Enteroviren als Erreger denkbar. In einer großen Studie an Kindern in Niedersachsen [34] waren Enteroviren die häufigste festgestellte Ursache (19,6%) einer serösen Meningitis bei Kindern, gefolgt von Mumpsviren (14,6%) und Borrelien (11,7%). In einer prospektiven Studie von Oschmann [133] lag bei 16% der an seröse Meningitis erkrankten Patienten eine Borrelieninfektion vor.

#### **4.3.2.3 Klinisches Spektrum und Differentialdiagnose der Neuroborreliose**

Sämtliche Erkrankungsfälle an Neuroborreliose traten gemäß dem Saugverhalten der Zecken zwischen Juni und Oktober auf. Während die jahreszeitliche Verteilung der serösen Meningitiden anderer Ätiologie denen der Borrelienmeningitis entsprachen, waren die anderweitig verursachten Fazialisparesen gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt. Bei dem Patienten mit hyperkinetischem Syndrom, bei dem eine Neuroborreliose als Ursache angenommen wurde, konnte wegen des chronischen Krankheitsverlaufes keine eindeutige jahreszeitliche Zuordnung erfolgen.

In anderen Studien [34, 156, 180, 187] erkrankten überwiegend Kinder im Kleinkind- und Schulalter. In unserem Krankengut lag der Erkrankungsgipfel für Neuroborreliose bei den älteren Schulkindern zwischen neun und 13 Jahren (75% der Neuroborreliosen).

Bei sieben der acht Neuroborreliose-Patienten handelte es sich um Jungen. Aber auch bei Betrachtung der Geschlechtsverteilung aller Patienten mit Fazialisparese oder seröser Meningitis ist das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen bei den aseptischen Meningitiden 3 : 2, bei den Fazialisparesen 2 : 1. Bei der durch Borrelien verursachten aseptischen Meningitis bzw. Fazialisparese lag das Verhältnis sogar bei 4 : 1 bzw. 3 : 1. Bei den aseptischen Meningitiden ist bekannt, dass Jungen häufiger erkranken als Mädchen [34], wobei die Ursache hierfür nicht bekannt ist. Dies ist eventuell als Ausdruck einer allgemein höheren Morbidität von Jungen zu sehen. Auch in anderen Studien erkrankte das männliche Geschlecht häufiger an Neuroborreliose [5, 21, 34, 169, 180, 187], so dass diese sogar als „disease of little boys“ bezeichnet wurde [186].

Da allen Patienten mit Neuroborreliose (mit Ausnahme des Patienten mit hyperkinetischem Syndrom) ein Zeckenstich rememberlich war, konnten die durchschnittlichen Inkubationszeiten für die Fazialisparese mit 21 Tagen und die seröse Meningitis mit 87 Tagen ermittelt werden.



Bei den Patienten mit Fazialisparese war in keinem Fall ein weiterer Nerv betroffen. Bilaterale Manifestationen, die typisch für eine Neuroborreliose sind [32, 34, 68, 109, 134], kamen in unserem Krankengut nicht vor. Sämtliche Patienten, bei denen die Fazialisparese durch Borrelien bedingt war, hatten begleitende Kopfschmerzen, ein Patient hatte einen positiven Meningismus. Mit einer Ausnahme waren alle Patienten mit Fazialisparese anderer Ätiologie monosymptomatisch. In einer anderen Studie hatten alle Patienten mit Fazialisparese und Zeichen einer meningealen Reizung eine Borrelieninfektion. Allerdings wiesen nur ein Viertel aller Patienten mit borrelieninduzierter Fazialisparese meningeale Reizzeichen auf [34].

Die serösen Meningitiden äußerten sich überwiegend als akute Erkrankungen mit Kopfschmerz und Meningismus. Im Gegensatz zu den serösen Meningitiden anderer Ätiologie kamen bei den Borrelieninfektionen Fieber und Erbrechen kaum vor, dafür fanden sich Myalgien und Arthralgien sowie Fazialisparesen. Bei einem Jungen lag eine protrahierte Verlaufsform mit unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerz, Inappetenz und Reduktion des Allgemeinzustandes vor. Ähnliche Befunde fanden sich in einer anderen Studie [52].

Ein Patient wurde mit hyperkinetischem Syndrom aufgenommen und bei positiven spezifischen Serum-Antikörpern und Liquor-IgG-Antikörpern als Neuroborreliose diagnostiziert. Bei ihm war die Verhaltensstörung die einzige Ausprägung. Die Rückbildung dieser Auffälligkeit nach Antibiose wurde als Bestätigung der Verdachtsdiagnose gewertet.

Verhaltensstörungen als Ausprägung der Neuroborreliose wurden beschrieben [55, 70, 96, 142, 172].

#### **4.3.2.4 Diagnostik**

Bei den fünf durch Borrelien verursachten serösen Meningitiden waren bei den drei Patienten ohne Nervenausfälle spezifische IgM- und IgG-Antikörper

im Liquor nachweisbar, bei den beiden Patienten mit zusätzlicher Fazialisparese fanden sich keine. Vier dieser Patienten hatten eine Liquorpleozytose, zwei eine Eiweißerhöhung. Im Serum wiesen vier der fünf Patienten positive IgM-Titer auf, in Kombination mit positiven oder grenzwertigen IgG-Titern. Bei einem Patienten waren beide Titer grenzwertig.

14 der 15 Patienten mit serösen Meningitiden anderer Ätiologie hatten eine Zellzahlerhöhung im Liquor, jedoch nur in zwei Fällen eine Eiweißerhöhung. Dabei handelt es sich um eine Mumpsmeningitis sowie eine FSME. Weder intrathekal noch im Serum waren Borrelienantikörper nachzuweisen. Wie bei Kristoferitsch [107] fand sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der entzündlichen Liquorveränderungen und der Schwere des Krankheitsbildes.

Von den vier Patienten mit Fazialisparese bei Borreliose konnte nur in drei Fällen Liquor gewonnen werden. Dabei war bei den beiden Patienten, die zugleich eine seröse Meningitis hatten, eine Liquorpleozytose ohne Eiweißerhöhung nachweisbar. Spezifische Liquor-Antikörper fanden sich nicht. Die Serum-Antikörper waren grenzwertig positiv bis positiv.

Die Patienten mit Fazialisparese anderer Ätiologie hatten sämtlich unauffällige Liquorbefunde und weder intrathekal noch im Serum spezifische Antikörper.

Bei dem Patienten mit hyperkinetischem Syndrom ließen sich im Liquor IgG-Antikörper ohne entzündliche Veränderungen, im Serum IgG- und IgM-Antikörper nachweisen. Diese Konstellation ist möglicherweise durch den subakuten Krankheitsverlauf bedingt. Bei langer Erkrankungsdauer kann trotz Fortbestehen des entzündlichen Geschehens die Zellzahl im Liquor deutlich abfallen [74].

Wenn die entzündlichen Liquorveränderungen in diesem Krankengut auch nicht so ausgeprägt sind wie in der Literatur beschrieben, so treten sie bei der Neuroborreliose dennoch wesentlich häufiger auf als bei den übrigen Erkrankungen. Christen fand bei 96,8% der Borrelien-induzierten Fazialispare-

sen eine Pleozytose im Gegensatz zu 11,7% bei den Fazialisparesen anderer Ätiologie [34].

Ein Grund für die negativen Liquorantikörper bei den Patienten mit Fazialisparese könnte die relative frühe, am Aufnahmetag durchgeführte Liquorpunktion sein. Zwei der Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt erst maximal 24 Stunden lang typische Beschwerden. Auch ist die Inkubationszeit im Vergleich zu den Meningitiden deutlich kürzer. Die Antikörperkonstellation im Serum mit positiven IgM-Antikörpern bei zum Teil erst schwach positiven IgG-Antikörpern weist ebenfalls auf eine kurze Infektionsdauer hin. Kontroll-Liquorpunktionen waren leider nicht möglich, da die Patienten bald in die ambulante Weiterbehandlung entlassen wurden und nach Besserung der Beschwerden die Eltern eine erneute Liquorpunktion ablehnten. Die Berücksichtigung der späten Antikörperentwicklung ist sinnvoll für Studien oder therapeutisch schwierige Fälle. Im klinischen Alltag ist eine Kontrollpunktion meist nicht möglich, da die Symptome zu diesem Zeitpunkt häufig gebessert sind und die Einsicht in die Notwendigkeit einer Liquorpunktion deutlich abnimmt. Oft sind serologische Nachkontrollen in der täglichen Routine aus praktischen und wirtschaftlichen Gründen nicht möglich [3].

Die unspezifischen Entzündungsparameter im Blut wie Leukozytenzahl und CRP sind für die Diagnosestellung von geringem Wert, da es keine krankheitstypische Konstellation gibt. Bei drei von acht Patienten war die Leukozytenzahl bis 16000/ $\mu$ l erhöht. Das CRP war normal bis leicht erhöht. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen [34, 74, 133].

Bei den acht Patienten mit Neuroborreliose wurde bei einem Patienten mit seröser Meningitis eine kranielle Computertomografie (cCT) durchgeführt, die einen unauffälligen Befund ergab. Bei fünf Patienten wurden Elektroenzephalogramme (EEG) angefertigt, die bis auf eine Ausnahme mit leichten Allgemeinveränderungen bei einer Patientin mit Fazialisparese regelrecht ausfielen.

Die Häufigkeit pathologischer Befunde bei apparativen Untersuchungen von Patienten mit Neuroborreliose Stadium II und III wird für die kranielle Computertomografie (cCT) mit 8%, die Magnetresonanztomografie (NMR) mit 31% und das EEG mit 28% angegeben. Auch können pathologische Befunde ohne klinisches Korrelat gefunden werden. Für das EEG liegt diese Häufigkeit bei ca. 30%. Dies wird als eine subklinische Mitbeteiligung des Cortex interpretiert, wahrscheinlich durch Ausdehnung der meningealen Entzündung [74, 133]. Diese apparativen Untersuchungen bieten zusätzliche Informationen zu differentialdiagnostischen Fragestellungen. Vor allem im akuten Stadium der Neuroborreliose sind typische Veränderungen bei bildgebenden Verfahren kaum zu erwarten. Im Spätstadium bei zerebrovaskulärer Neuroborreliose wurden im cCT/NMR subkortikale Infarkte nachgewiesen, bei der Enzephalomyelitis, bzw. -pathie Läsionen in der weißen Substanz [133]. Auf Grund der geringen Aussagekraft ist man mit diesen Untersuchungen im Kindesalter zurückhaltend, da damit eine erhebliche Strahlenbelastung (cCT) oder eventuell eine Narkose (NMR) verbunden ist.

#### **4.3.2.5 Therapie und Verlauf**

Entsprechend den Therapieempfehlungen [34, 100, 138, 149, 150] wurden die Patienten mit Neuroborreliose 14 Tage intravenös mit Ceftriaxon behandelt. Ein Patient erhielt Penicillin G / Amoxicillin. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem wegen einer Gallenkolik durch Sludgebildung Ceftriaxon durch Cefotaxim ersetzt wurde, vertrugen alle Patienten die Medikation gut. Sechs der acht Patienten wurden geheilt, ein Patient in gebessertem Zustand und ein Patient mit unveränderter Fazialisparese nach Hause entlassen. Die Therapiekontrolle erfolgte nach klinischen Kriterien, da Antikörper-Verlaufskontrollen keine prognostischen Rückschlüsse erlauben [32].

Die Neuroborreliose ist bei Kindern fast immer eine Krankheit mit akutem Verlauf und guter Prognose [34, 128, 153, 154]. In retrospektiven short- und

long-term follow-up-Studien von Kindern mit nicht antibiotisch behandelter „idiopathischer“ Fazialisparese wiesen alle Patienten benigne Verläufe ohne Spätkomplikationen auf. Damals wurde noch nicht auf eine Borreliose hin untersucht. Aufgrund der Daten ist bei 30 bis 50% der Patienten von einer Borreliose auszugehen [128, 137]. Die Prognose einer frühen Borreliose, die entsprechend antibiotisch behandelt wird, ist exzellent [58, 153]. Diese ist umso günstiger, je früher mit der antibiotischen Therapie begonnen wird [32, 100, 162, 176], denn auch bei Kindern wurden, wenn auch selten, chronische Verläufe beschrieben [134]. Daraus ergibt sich die Forderung nach frühzeitigem Beginn einer antibiotischen Behandlung bereits bei Verdacht auf eine Neuroborreliose, auch wenn das Ergebnis der Antikörperbestimmung noch nicht vorliegt oder die Klinik trotz negativer Antikörperbestimmung für eine Neuroborreliose spricht [115, 133]. Die gute Therapieverträglichkeit spricht ebenfalls für eine großzügige Indikationsstellung zur Behandlung.

#### **4.3.3 Lyme-Arthritis**

Die Lyme-Arthritis ist die häufigste Spätmanifestation der Borreliose [172] und wird in den USA vom CDC (1990-93) mit 41%, in Deutschland mit 8-10% aller Borreliosen angegeben [133]. In einer Studie an deutschen Kindern wurde eine Inzidenz für die Lyme-Arthritis von 4/100000 gefunden [89]. Ursächlich für die unterschiedliche regionale Manifestationshäufigkeit ist, dass in den Vereinigten Staaten ausschließlich *Borrelia burgdorferi* s.s. vorkommt, das überwiegend Erythema migrans und Lyme-Arthritis verursacht [44, 130]. In Europa kommen zusätzlich noch die Stämme *Borrelia afzelii* und *garinii* vor, die überwiegend mit Acrodermatitis chronica atrophicans bzw. Neuroborreliose assoziiert sind [44, 130, 152, 190]. Dabei ist das klinische Bild der Lyme-Arthritis in Europa und Amerika weitgehend identisch [82].

Im Untersuchungszeitraum wurden zwei Jungen mit Lyme-Arthritis stationär behandelt, die sich durch schmerzhafte Bewegungseinschränkung und Schwellung je eines großen Gelenkes der unteren Extremität (Knie, Hüfte) bei nur leichter Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes äußerte. Einem Patienten war ein zwei Monate zurückliegender Zeckenstich erinnerlich, ein Erythema migrans wurde verneint. Es handelte sich somit bei beiden Kindern um eine Erstmanifestation der Borreliose. Die bildgebenden Verfahren zeigten keine knöchernen Veränderungen, lediglich eine Ergußbildung. Im sterilen Punktat fanden sich zahlreiche Leukozyten. Im Serum waren entsprechend einer längeren Infektionsdauer (Stadium 2) deutlich positive IgG-Antikörper und noch schwach positive IgM-Antikörper nachweisbar [36, 83, 103, 133]. Im Gegensatz zu den anderen Manifestationen der Borreliose in diesem Krankengut fielen hier die erhöhten Entzündungsparameter im Blut auf. In der Literatur werden häufig normale bis mäßig erhöhte Entzündungszeichen beschrieben [43, 50, 83]. Durch eine entsprechende Antibiose mit Ceftriaxon [37, 103] bzw. Penicillin [49] und Clindamycin, antiphlogistischer Begleitmedikation und Ruhigstellung kam es zur Ausheilung der Arthritiden.

Nach adäquater Antibiose heilen 80% der Lyme-Arthritiden aus [144]. Der größere Teil der chronischen Verläufe ist auf eine Erregerpersistenz zurückzuführen. Untersuchungen zeigten, dass sich Borrelien in bradytrophe, immunologisch schwer zugängliche Gewebe zurückziehen und dort überdauern [69]. Es wurden Erreger, bzw. deren DNA nach erfolgter Therapie nachgewiesen [23, 59, 143]. Durch eine prolongierte antibiotische Behandlung können die meisten dieser Patienten erfolgreich behandelt werden. Weniger als 10% der chronisch verlaufenden Fälle sind therapieresistent [50, 144]. Dies wird neben der Erregerpersistenz auch auf immunpathologische Mechanismen zurückgeführt wie Autoimmunreaktionen aufgrund von molekularem Mimikri, Hypersensitivitätsreaktionen und anhaltender Induktion von proinflammatorischen Proteinen [102, 165, 185]. Auch der Zusammenhang

mit Allelen von HLA-DR2 und DR4 wurde für die Vereinigten Staaten beschrieben [174, 183].

Bei den anderen Patienten mit Gelenkaffektionen konnte serologisch eine Borreliose ausgeschlossen werden. Es handelte sich um Patienten mit Coxitis fugax mit flüchtiger klinischer Symptomatik, reaktiven Arthritiden und eine juvenile rheumatoide Arthritis. Der Verdacht auf eine atypisch verlaufende seronegative Lyme-Arthritis [46, 91] bestand bei keinem dieser Patienten.

#### **4.3.4 Erythema migrans**

Das Erythema migrans ist mit 65 bis 75% die häufigste Manifestation der Borreliose [133]. Im stationären Krankengut spielt es nur eine untergeordnete Rolle, da es gut ambulant behandelt werden kann. Im Untersuchungszeitraum wurden zwei Jungen mit einem Erythema migrans ambulant mitbehandelt. Die Erkrankungen traten entsprechend der Zeckenaktivität im Sommer auf. Das typische randbetonte Erythem breitete sich jeweils um einen wenige Wochen zurückliegenden Zeckenstich am linken Ohr bzw. gluteal aus. Zeichen einer Allgemeininfektion, wie sie in 20% der Fälle beschrieben werden, oder multiple Erytheme als Ausdruck einer hämatogen Streuung fanden sich nicht. Letztere treten mit 48% in den USA häufiger als in Europa (5%) auf und sind auf die unterschiedlichen Borrelienstämme zurückzuführen [124, 133, 140]. Entsprechend der lokalisierten Erkrankung und kurzen Krankheitsdauer konnten keine entzündlichen Veränderungen der Laborparameter bzw. keine spezifischen Antikörper nachgewiesen werden. Eine erneute Blutabnahme zum Nachweis einer Serokonversion wurde von den inzwischen beschwerdefreien Patienten abgelehnt.

Das typische Erythema migrans ist eine klinische Diagnose, die serologisch bestätigt werden kann [83, 88]. Bei lokalisierter Erkrankung ist das Auftreten von spezifischen Serumantikörpern in 33% der Fälle als gering einzuschätzen [70]. In anderen Studien [15, 84, 124, 164] erhöhte sich die Wahrscheinlich-

keit des Antikörperrnachweises von 34% bei Erkrankungsbeginn auf 64 bis 93% nach einem Monat. Diagnostisch schwierigen Fällen ist der Nachweis im Biopsat mittels Kultur oder PCR vorbehalten [16, 116, 118, 124, 133].

Durch zweiwöchige orale Antibiose mit Amoxicillin [103, 133] konnten beide Patienten geheilt und ein späteres Stadium der Erkrankung verhindert werden. Ohne Therapie ist der Krankheitsverlauf verlängert, es kommt jedoch in über 90% zur Spontanremission. Um das Risiko von Spätkomplikationen zu minimieren, ist eine antibiotische Therapie angezeigt. Das Verschwinden eines Erythema migrans ohne Therapie ist nicht beweisend für die Ausheilung der Infektion [133].

Zwei weitere Patienten wurden zum Ausschluß einer Neuroborreliose, beziehungsweise einer Lyme-Arthritis nach behandeltem Erythema migrans stationär aufgenommen und bis zum Erhalt der negativen Serologie mit Ceftriaxon ex iuvantibus therapiert. Ein abgeheiltes Erythema migrans sollte in Anbetracht der hohen Spontanremissionsrate nicht mehr antibiotisch behandelt werden, wenn kein Hinweis auf eine weitere Manifestation oder ein Fortbestehen der Erkrankung besteht [144].



## 5 Zusammenfassung

Im Labor Prof. Dr. Rodt – Dr. Mildner – Dr. Rossmann, Rosenheim, wurden von Mai 1996 bis April 1998 bei 10594 Patienten Serum-Antikörperbestimmungen gegen *Borrelia burgdorferi* durchgeführt. Die Zusendung erfolgte von niedergelassenen Ärzten und Kliniken aus dem südostoberbayerischen Raum zum Ausschluß oder zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose Borreliose. 19% der Patienten wiesen spezifische Antikörper auf. Dabei korrelierte die relative IgG-Antikörper-Häufigkeit mit dem Alter. Für das Auftreten von IgM-, bzw. beider Antikörper gemeinsam fand sich diesbezüglich kein eindeutiger Zusammenhang.

Der positive Antikörpernachweis von 12% bei den unter 16-Jährigen entspricht dem der angeforderten Borrelienserologie der Kinderklinik im selben Zeitraum. Die gefundenen Antikörperhäufigkeiten entsprechen nicht denen der Normalbevölkerung, da es sich hierbei um ein selektiertes Patientengut handelt.

Die in diesen zwei Jahren untersuchten Liquorproben von 240 Patienten wiesen in 28% spezifische Antikörper auf. Das unterstreicht die Bedeutung der Neuroborreliose als Differentialdiagnose bei unklaren neurologischen Erkrankungen.

In Südbayern ist von einer hohen Durchseuchung der Zecken mit *Borrelia burgdorferi* auszugehen. Obwohl Kinder häufig von Zecken gestochen werden, gibt es von ihnen kaum Daten zum Antikörpervorkommen. Um die regionale Antikörperprävalenz gegen *Borrelia burgdorferi* bei Kindern zu ermitteln wurden Serumproben von 100 Patienten der Kinderklinik Rosenheim auf spezifische Antikörper getestet. Die Kinder durften keine Symptome aufweisen, die mit einer Borreliose vereinbar waren. Bei insgesamt 4% fanden sich positive IgG und/oder IgM-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*.

Diese Durchseuchung muß bei der Beurteilung einer positiven Borrelienserologie mit in Betracht gezogen werden.

Im Beobachtungszeitraum wurden in der Kinderklinik Rosenheim 14 Patienten wegen einer Borreliose behandelt. Die Neuroborreliose war mit über der Hälfte der Fälle häufigste Manifestation. Diese äußerte sich als Fazialisparese, seröse Meningitis sowie als Verhaltensstörung. Bei allen Patienten, die in diesem Zeitraum wegen einer Fazialisparese behandelt wurden, war die Borreliose mit einem Drittel die häufigste nachgewiesene Ursache. Patienten mit Borrelien-induzierter Fazialisparese erkrankten in den Sommermonaten, gaben anamnestisch einen Zeckenstich, bzw. ein Erythema migrans an, klagten über begleitende Kopfschmerzen und wiesen zum Teil eine Liquorpleozytose auf.

Der Anteil der Borreliose bei den serösen Meningitiden betrug 25%. Eine jahreszeitliche und eindeutige klinische Unterscheidung von den anderweitig verursachten Meningitiden war nicht möglich. Bei den Patienten mit Borrelien-Meningitis wurden im Liquor immer positive Antikörper und häufig eine Pleozytose sowie Eiweißerhöhung gefunden.

Durch die ca. zweiwöchige Antibiose mit Ceftriaxon oder Cefotaxim konnte außer bei einem Patienten bis zur Entlassung eine Besserung oder Heilung der Neuroborreliose erreicht werden.

Zwei Jungen wurden wegen einer Lyme-Arthritis behandelt, die sich als mäßig schmerzhaftes Schwellen eines Knie- bzw. Hüftgelenkes ohne wesentlichen Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes äußerte. Die Diagnose konnte serologisch bestätigt werden. Durch intravenöse Gabe von Ceftriaxon oder Penicillin/Clindamycin heilten die Arthritiden aus.

Das Erythema migrans, die eigentlich häufigste Manifestation der Borreliose spielt im stationären Krankengut nur eine untergeordnete Rolle. Zwei Kinder mit typischem Erscheinungsbild wurden ambulant mitbetreut. Unter oraler

Amoxicillingabe bildete sich das Exanthem zurück, Folgestadien traten nicht auf.

Die Borreliose ist eine Erkrankung mit sehr vielgestaltigem klinischen Erscheinungsbild. Auch wenn sie mit einem Anteil von 0,2% der stationär behandelten Erkrankungen der Kinderklinik nur eine untergeordnete Rolle spielt, so ist sie eine wichtige Differentialdiagnose bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern. Auf Grund ihres hohen Anteils an Fazialisparesen oder serösen Meningitiden im Kindesalter muß sie bei diesen Krankheitsbildern immer in Betracht gezogen werden.

Mangels kennzeichnender Veränderungen im Routinelabor und bei den bildgebenden Verfahren stellt der serologische Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* mit einem sensitiven Suchtest (ELISA) und spezifischen Bestätigungstest (Immunoblot) die Methode der Wahl zur Diagnose-sicherung dar. Andere Verfahren sind aus Kosten- oder Sensitivitätsgründen speziellen Fragestellungen vorbehalten. Wegen der nicht unerheblichen Antikörperprävalenz, der Probleme bei der Interpretation der serologischen Befunde und der fehlenden Teststandardisierung kann die Diagnose einer Borreliose nur in der Zusammenschau von Anamnese, Klinik und Serologie gestellt werden. Für die Therapiekontrolle ist im Allgemeinen der klinische Verlauf ausreichend. Da vor allem in den Frühstadien die Behandelbarkeit gut ist, sollte bei guter Verträglichkeit im Verdachtsfall eine Therapie durchgeführt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Aeschlimann A, Gern L, Zhioua E, Frossard E, Walter A, Fahrer H, Sauvain MJ, van den Linden S, Gerber N. Observations of Two High-Risk Populations from the Swiss Plateau, a Region Heavily Infested with *Ixodes ricinus*/ *Borrelia burgdorferi* Complex. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 440-443
- 2 Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. *Arch Dermatol Syph* 1910; 101: 404
- 3 Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Examination in Children with Peripheral Facial Palsy and Suspected Lyme Borreliosis. *Neurology* 1997; 49: 817-824
- 4 Altpeter E, Meier C. Epidemiologische Aspekte der neurologischen Komplikationen der Borreliose in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122: 22-26
- 5 Anda P, Rodriguez I, de la Loma A, Fernandez MV, Lozano A. A Serological Survey and Review of Clinical Lyme Borreliosis in Spain. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 310-319
- 6 Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and Acrodermatitis chronica atrophicans. Early and Late Manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia Spirochetes*. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1985; 118: 1-63
- 7 Asbrink E, Hovmark A. Successful Cultivation of Spirochetes from Skin Lesions of Patients with Erythema chronicum migrans Afzelius and Acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1985; 93: 161-163
- 8 Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Lymphadenosis cutis benigna solitaria - *Borrelia Lymphocytoma* in Sweden. *Zentrbl Bakteriol Microbiol Hyg* 1989; Suppl 18: 156-163
- 9 Bäfverstedt B. Über Lymphadenosis benigna cutis. Eine klinische und pathologisch--anatomische Studie. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1943; 23 (Suppl 11): 1-202
- 10 Bannwarth A. Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1941; 113: 284-376

- 11 Bannwarth A. Zur Klinik und Pathogenese der „chronischen lymphozytären Meningitis“. Arch Psychiatr Nervenkr 1944; 117: 161-185
- 12 Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. Borrelia burgdorferi DNA in the Urine of Treated Patients with Chronic Lyme Disease Symptoms. A PCR Study of 97 Cases. Infection 1996; 24: 347-353
- 13 Belman AL, Reynolds L, Preston T, Postels D, Grimson R, Coyle PK. Cerebrospinal Fluid Findings in Children with Lyme Disease-Associated Facial Nerve Palsy. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 1224-1228
- 14 Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA. Spirochetes Isolated from the Blood of Two Patients with Lyme Disease. N Engl J Med 1983; 308: 740-742
- 15 Berardi VP, Weeks KE, Steere AC. Serodiagnosis of Early Lyme Disease: Analysis of IgM and IgG Antibody Responses by Using an Antibody-Capture Enzyme Immunoassay. J Infect Dis 1988; 158: 754-760
- 16 Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from Erythema migrans Lesions and Perilesional Skin. J Clin Microbiol 1992; 32: 359-361
- 17 Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norby R. An Epidemiological Study of Lyme Disease in Southern Sweden. N Engl J Med 1995; 333: 1319-1324
- 18 Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term Study of Lyme Borreliosis in a Highly Endemic Area in Sweden. Scand J Infect Dis 1996; 28: 473-478
- 19 Bernig T, Hermann H, Müller C, Wiersbitzky SKW. Seroprävalenz und Klinik bei Kindern mit einer Borrelia-burgdorferi-Infektion im Raum Vorpommern. Poster auf der 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) vom 15.-17.10.1998 in Würzburg
- 20 Binder E, Doepfmer R, Hornstein O. Experimentelle Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. Hautarzt 1955; 6: 494-496
- 21 Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic Manifestations in Children with Lyme Disease. Pediatrics 1995; 96: 1053-1056

- 22 Bösebeck H, Hrsg.. Borreliose. Fotos und Darstellungen zum aktuellen Stand der Wissenschaft zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie. CD-ROM von Hoechst Marion Roussel, Januar 1999
- 23 Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The Persistence of Spirochetal Nucleic Acid in Active Lyme Arthritis. *Ann Int Med* 1994; 120: 487-489
- 24 Brown SL, Hansen SL, Langone JJ. Role of Serology in the Diagnosis of Lyme Disease. *JAMA* 1999; 282: 62-66
- 25 Buchwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie . *Arch Derm Syph* 1883; 15: 553-556
- 26 Burek V, Misic Mayerus L, Maretic T. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Various Population Groups in Croatia.. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 683-684
- 27 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme Disease - A Tick-Borne Spirochetosis. *Science* 1982; 216: 1317-1319
- 28 Burgdorfer W, Hayes SF, Benach JL. Development of *Borrelia burgdorferi* in Ixodic Tick Vectors. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 172-179
- 29 Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG Seroprevalence of Lyme Borreliosis in the Population of the Åland Islands in Finland. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 501-503
- 30 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme-Disease - United States, 1995. *JAMA* 1996; 276: 274
- 31 Chmielewska-Badora J. Seroepidemiologic Study on Lyme Borreliosis in the Lublin Region. *Ann Agricult Environment Med* 1998; 5: 183-186
- 32 Christen HJ. Borreliose im Kindesalter. *Pädiat Prax* 1995; 49: 67-79
- 33 Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral Facial Palsy in Childhood - Lyme Borreliosis to be Suspected Unless Proven Otherwise. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1219-1224
- 34 Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and Clinical Manifestations of Lyme Borreliosis in Childhood. *Acta paediat* 1993; 82 (Suppl 386): 1-75
- 35 Cimmino MA, Fumarola D, Sambri V, Accardo S. The Epidemiology of Lyme Borreliosis in Italy. *Microbiologica* 1992; 15: 419-424
- 36 Cimmino MA, Granström M, Gray SJ, Guy EC, O'Connell S, Stanek G. European Lyme Borreliosis Clinical Spectrum. *Zentbl Bakteriол* 1998; 287: 248-252

- 37 Cimmino MA, Moggiana GL, Parisi M, Accardo S. Treatment of Lyme Arthritis. *Infection* 1996; 24: 91-94
- 38 Clement J, Wouters R, Lefevre A, Hertens M, Ramon A, Ackermann R. Lyme Disease in Belgium. *In vivo* 1994; 8: 625-627
- 39 Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM. A Prospective Study of Tick Bites in an Endemic Area for Lyme Disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 136-139
- 40 Craft JE, Fischer DK, Shimamoto GT, Steere AC. Antigens of *Borrelia burgdorferi* Recognized during Lyme Disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 934-939
- 41 Craft JE, Grodzicki RL, Steere AC. Antibody Response in Lyme Disease: Evaluation of Diagnostic Tests. *J Infect Dis* 1984; 149: 789-795
- 42 Craven RB, Quan TJ, Bailey RE, Dattwyler R, Ryan RW, Sigal LH, Steere AC, Sullivan B, Johnson BJ, Dennis DT, Gubler DJ. Improved Serodiagnostic Testing for Lyme Disease: Results of a Multicenter Serologic Evaluation. *Emerging Infect Dis* 1996; 2: 136-140
- 43 Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme Arthritis in Children. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987; 69: 96-99
- 44 van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, Ramselaar AC, Kramer MD, Dankert J. Different Genospecies of *Borrelia burgdorferi* are Associated with Distinct Clinical Manifestations of Lyme Borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 708-717
- 45 Dattwyler RJ, Volkman DJ, Halperin JJ, Luft BJ, Thomas J, Golightly MG. Specific Immune Responses in Lyme Borreliosis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 93-102
- 46 Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme Disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1441-1446
- 47 Djawari D. Borreliose: Nachkontrolle der Ak-Titer sinnvoll? *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 1111
- 48 Dressler F. Lyme Borreliosis in European Children and Adolescents. *Clin Exp Rheumatol Suppl* 1994; 10: 49-54
- 49 Eichenfield AH, Athreya BH. Lyme Disease: Of Ticks and Titers. *J Pediatr* 1989; 114: 328-333

- 50 Eichenfield AH, Goldsmith DP, Benach JL, Ross AH, Loeb FX, Doughty RA, Athreya BH. Childhood Lyme Arthritis: Experience in an Endemic Area. *J Pediatr* 1986; 109: 753-758
- 51 Engelhardt P. Liquorbefunde bei ein-, doppel- und wechselseitigen Fazialisparesen. *Med Klin* 1976; 71: 706-710
- 52 Eppes SC, Nelson DK, Lewis LL, Klein JD. Characterization of Lyme Meningitis and Comparison with Viral Meningitis in Children. *Pediatrics* 1999; 103: 957-960
- 53 Fahrner H, Van der Linden S, Sauvain M, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The Prevalence and Incidence of Clinical and Asymptomatic Lyme Borreliosis in a Population at Risk. *J Infect Dis* 1991; 163: 305-310
- 54 Fahrner H, Sauvain MJ, von den Linden S, Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A. Prävalenz der Lyme Borreliose in einer schweizerischen Risikopopulation. *Schweiz med Wschr* 1988; 118: 65-69
- 55 Fallon BA, Nields JA, Burrascano JJ, Liegner K, DelBene D, Liebowitz MR. The Neuropsychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis. Reprint aus *Psychiatric Quarterly* 1992; 63(1) in: The Lyme Disease Network of New Jersey, Inc.
- 56 Feder HM, Gerber MA, Luger SW, Ryan RW. Persistence of Serum Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Patients Treated for Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 788-793
- 57 Garin CH, Bujadoux CH. Paralyse par les tiques. *J Med Lyon* 1922; 71: 765-767
- 58 Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme Disease in Children in Southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 1996; 335: 1270-1274
- 59 Girschick H, Huppertz H, Rüssman H, Krenn V, Karch H. Intracellular Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Human Synovial Cells. *Rheumatol Int* 1996; 16: 125-132.
- 60 Götz H. Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit. *Hautarzt* 1954; 5: 491-504
- 61 Götz H. Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit (Ergänzung zur 1. Mitteilung). *Hautarzt* 1955; 6: 249-252
- 62 Golightly MG. Lyme Borreliosis: Laboratory Considerations. *Semin Neurol* 1997; 17: 11-17



- 63 Gray JS; Kahl O, Robertson JN, Daniel M, Estrada-Pena A, Gettinby G, Jaenson TGT, Jensen P, Jongejan F, Korenberg E, Kurtenbach K, Zeman P. Lyme Borreliosis Habitat Assessment. *Zentbl Bakteriol* 1998; 287: 211-228
- 64 Gustafson R. Epidemiological Studies of Lyme Borreliosis and Tickborne Enzephalitis. *Scand J Infect Dis* 1994; Suppl 92: 1-63
- 65 Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, Stiernstedt G, Forsgren M. Prevalence of Tick-borne Enzephalitis and Lyme Borreliosis in a Defined Swedish Population. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 297-306
- 66 Guy EC, Bateman DE, Martyn CN, Heckels JE, Lawton NF. Lyme Disease: Prevalence and Clinical Importance of *Borrelia burgdorferi* Specific IgG in Forestry Workers. *Lancet* 1989; 1: 484-486
- 67 Haass A, Treib J. Neurologic Manifestation and Classification of Borreliosis. *Infection* 1996; 24: 467-469
- 68 Hännny PE, Häuselmann HJ. Die Lyme-Krankheit aus der Sicht des Neurologen. *Schweiz med Wschr* 1987; 117: 901-915
- 69 Häupl T, Hahn G, Rittig MG, Krause A, Schoerner C, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Ligamentous Tissue from a Patient with Chronic Lyme-Borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1621-1626
- 70 Halperin JJ. Neuroborreliosis: Central Nervous System Involvement. *Semin Neurol* 1997; 17: 19-24
- 71 Hanrahan JP, Benach JL, Coloman JL, Bosler EM, Morse DL, Cameron DJ, Edelman R, Kaslow RA. Incidence and Cumulative Frequency of Endemic Lyme Disease in a Community. *J Infect Dis* 1984; 150: 489-496
- 72 Hansen K, Hindersson P, Strandberg Pedersen N. Measurement of Antibodies to the *Borrelia burgdorferi* Flagellum Improves Serodiagnosis in Lyme Disease. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 338-346
- 73 Hansen K, Lebech AM. Lyme Neuroborreliosis: A New Sensitive Diagnostic Assay for Intrathecal Synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific Immunoglobulin G, A and M. *Ann Neurol* 1991; 30: 197-205
- 74 Hansen K, Lebech AM. The Clinical and Epidemiological Profile of Lyme Neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain* 1992; 115: 399-423
- 75 Hansen K, Pil K, Lebech AM. Improved Immunoglobulin M Serodiagnosis in Lyme Borreliosis by Using a  $\mu$ -Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Biotinylated *Borrelia burgdorferi* Flagella. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 166-173

- 76 Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Sonntag HG. Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Dtsch med Wschr 1992; 117: 767-774
- 77 Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation Criteria for Standardized Western Blots for Three European Species of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. J Clin Microbiol 1997; 35: 1433-1444
- 78 Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of Interpretation Criteria for Standardized Western Blots (Immunoblots) for Serodiagnosis of Lyme Borreliosis Based on Sera Collected throughout Europe. J Clin Microbiol 1999; 37: 2241-2247
- 79 Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K. Zeckenstich und Borreliose. Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141: 874-877
- 80 Hellerström S. Erythema chronicum migrans Afzelii. Acta Derm Venereol (Stockh) 1930; 11: 315-321
- 81 Hellerström S. Erythema chronicum migrans Afzelii with meningitis. Acta Derm Venereol 1951; 31: 227-234
- 82 Herzer P, Wilske B, Preac Mursic V, Schierz G, Schattenkirchner M, Zöllner N. Lyme Arthritis: Clinical Features, Serological and Radiographic Findings of Cases in Germany. Klin Wochenschr 1986; 64: 206-215
- 83 Hobusch D, Christen HJ, Huppertz HI, Noack R. Diagnostik und Therapie der Borreliose im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 1999; 147: 800-805
- 84 Hofmann H. Lyme Borreliosis - Problems of Serological Diagnosis. Infection 1996; 24: 470-472
- 85 Hollström E. Successful Treatment of Erythema migrans Afzelius. Acta Derm Venereol (Stockh) 1951; 31: 235-243
- 86 Horst H. Morbidität durch Borreliose in Niedersachsen. Niedersächsisches Ärzteblatt 1990; 63: 32-36
- 87 Hülße C, Herrmann H, Oheim S, Schröder LW, von Stenglin M. Untersuchungen zur Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* in Mecklenburg- Vorpommern. Hyg Med 1995; 20: 345-350
- 88 Huppertz HI. Childhood Lyme Borreliosis in Europe. Eur J Pediatr 1990; 149: 814-821
- 89 Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Dring E, Ganser G, Thon A, Bantas W. Lyme-Arthritis in European Children and Adolescents. Arthritis Rheum 1995; 38: 361-368

- 90 Huppertz HI, Horneff G, Neudorf U, Karch H. Acute Childhood Neuroborreliosis with a Selective Immune Response to a Low Molecular Weight Protein Expressed by *Borrelia garinii*. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 898-902
- 91 Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative Responses to *Borrelia burgdorferi* in the Diagnosis of Lyme Arthritis in Children and Adolescents. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 297-302
- 92 Huppertz HI, Schmidt H; Karch H. Detection of *Borrelia burgdorferi* by Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid and Urine of Children with Neuroborreliosis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 414-417
- 93 Huppertz HI, Sticht-Groh V. Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the Initial Stage of Lyme Disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 428-430
- 94 Huppertz HI, Sticht-Groh V, Schwan T. Borderline Antibody - Response in Initial Stages of Lymphocytic Meningitis Does not Rule out Borreliosis. *Lancet* 1986; ii: 1468-1469
- 95 Issakainen J, Gnehm HE, Lucchini GM, Zbinden R. Value of Clinical Symptoms, Intrathecal Specific Antibody Production and PCR in CSF in the Diagnosis of Childhood Lyme Neuroborreliosis. *Klin Pädiatr* 1996; 208: 106-109
- 96 Jörbeck HJA, Gustafsson PM, Lind HCF, Stiernstedt GT. Tick-borne *Borrelia*-Meningitis in Children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 228-233
- 97 Johnson BJB, Robbins KE, Bailey RE, Cao B-L, Sviat SL, Craven RB, Mayer LW, Dennis DT. Serodiagnosis of Lyme Disease: Accuracy of a Two-Step Approach Using a Flagella-Based ELISA and Immunoblotting. *J Infect Dis* 1996; 174: 346-353
- 98 Kahl O, Gern L, Gray JS, Guy EC, Jongejan F, Kirstein F, Kurtenbach K, Rijpkema SGT, Stanek G. Detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Ticks: Immunofluorescent Assay versus Polymerase Chain Reaction. *Zentbl Bakteriол* 1998; 287: 205-210
- 99 Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of Infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* for a Host in Relation to the Duration of Nymphal *Ixodes ricinus* Feeding and the Method of Tick Removal. *Zentbl Bakteriол* 1998; 287: 41-52
- 100 Kaiser R, Kern A, Fressle R, Steinbrecher A, Omran H, Malzacher V, Kügler D, Kampa D, Batsford S. Zeckenvermittelte Erkrankungen in Baden-Württemberg. *Münch med Wschr* 1996; 138: 647-652

- 101 Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D. Prevalence of Antibodies to *Borrelia burgdorferi* and Tick-borne Encephalitis Virus in an Endemic Region in Southern Germany. *Zentbl Bakteriol* 1997; 286: 534-541
- 102 Kamradt T, Krause A, Burmester GR. A Role for T Cells in the Pathogenesis of Treatment-Resistant Lyme-Arthritis. *Molecular Medicine* 1995; 1: 486-490
- 103 Kamradt T, Krause A, Priem S, Burmester GR. Die Lyme-Arthritis. *Dt Ärztebl* 1998; 95: A-214-219
- 104 Karlsson M, Hovind-Hougen K., Svenungsson B., Stiernstedt G. Cultivation and Characterization of Spirochetes from Cerebrospinal Fluid of Patients with Lyme Borreliosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 473-479
- 105 Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral Neuropathy in *Acrodermatitis chronica atrophicans* - a Late *Borrelia* Manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 338-345
- 106 Kristoferitsch W. Neurological Manifestations of Lyme Borreliosis. *Infection* 1991; 19: 268-272
- 107 Kristoferitsch W. Neuropathien bei Borreliose. 1989; Springer-Verlag, Wien
- 108 Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in Urine Samples and Cerebrospinal Fluid Samples from Patients with Early and Late Lyme Neuroborreliosis by Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1646-1653
- 109 Logigian EL. Peripheral Nervous System Lyme Borreliosis. *Semin Neurol* 1997; 17: 25-30
- 110 Magnarelli LA. Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 154-161
- 111 Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AG. The Etiologic Agent of Lyme Disease in Deer Flies, Horse Flies and Mosquitoes. *J Infect Dis* 1986; 154: 355-358
- 112 Magnarelli LA, Anderson JF, Johnson RC. Crossreactivity in Serological Tests for Lyme Disease and Other Spirochetal Infections. *J Infect Dis* 1987; 156: 183-188
- 113 Manning JJ, Adour KK. Facial Paralysis in Children, Diagnosis and Treatment. *Pediatrics* 1972; 49: 102-109
- 114 Millner MM, Schimek MG, Muellegger RR, Stanek G. *Borrelia burgdorferi* ELISA Titres in Children with Recent Mumps Meningitis. *Lancet* 1990; 336: 125-126

- 115 Millner M, Schimek MG, Spork D, Schnizer M, Stanek G. Lyme Borreliosis in Children. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 527-530
- 116 Moter SE, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. Nachweis von *B. burgdorferi*-DNS mit der Polymerase-Kettenreaktion in läsionaler Haut von Erythema chronicum migrans und Acrodermatitis chronica atrophicans. In Hassler D Hrsg.: *Borreliose - Fortschritte der Infektiologie*. Infection Taschenbuch 1992, MMV Medizin Verlag München
- 117 Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM, Yang L, Weis JJ, Martins TB, Jaskowsky TD, Hill HR. Polymerase Chain Reaction Detection of Lyme Disease. *Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 105: 647-654
- 118 Muellegger RR, Zochling N, Schluepen EM, Soyer HP, Hoedl S, Kerl, Volkenandt M. Polymerase Chain Reaction Control of Antibiotic Treatment in Dermatorborreliosis. *Infection* 1996; 24: 76-79
- 119 Müller WK, Schaltenbrand G, Hrsg. Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa. Thieme-Verlag Stuttgart 1975 in [34]
- 120 Münchhoff P, Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in Bavarian Forest Workers. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986; 263: 412-419
- 121 Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, Hitzig WH, Duc G. Infants Born to Mothers with Antibodies against *Borrelia burgdorferi* at Delivery. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 426-427
- 122 Nadal D, Taverna C, Hitzig WH. Immunoblot Analysis of Antibody Binding Polypeptides of *Borrelia burgdorferi* in Children with Different Manifestations of Lyme Disease. *Pediatr Res* 1989; 26: 377-382
- 123 Nadal D, Wunderli W, Briner H, Hansen K. Prevalence of Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Forestry Workers and Blood Donors from the Same Region in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 992-995
- 124 Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, Aguero-Rosenfeld M. The Clinical Spectrum of Early Lyme Borreliosis in Patients with Culture-confirmed Erythema Migrans. *Am J Med* 1996; 100: 502-508
- 125 Nadelman RB, Pavia CS. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the Blood of Seven Patients with Lyme Disease. *Am J Med* 1990; 88: 21-26
- 126 Naglo AS, Wide K. *Borrelia* Infection in Children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 918-922

- 127 Neuss M, Mayatepek E, Zöller L. Immundiagnostische Befunde und diagnostische Kriterien bei der Borreliose im Kindesalter. In Hassler D Hrsg.: Borreliose - Fortschritte der Infektiologie. Infection Taschenbuch 1992, MMV Medizin Verlag München
- 128 Niemann G, Köksal MA, Oberle A, Michaelis R. Facial Palsy and Lyme Borreliosis: Long-term Follow-up of Children with Antibiotically Untreated „Idiopathic“ Facial Palsy. Klin Pädiatr 1997; 209: 95-99
- 129 Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by Polymerase Chain Reaction in Synovial Fluid from Patients with Lyme Arthritis. N Engl J Med 1994; 330: 229-234
- 130 O'Connell S, Granström M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme Borreliosis. Zentbl. Bakteriol. 1998; 287: 229-240
- 131 Olsson I, Engervall K; Asbrink E, Carlsson-Nordlander B, Hovmark A. Tick-borne Borreliosis and Facial Palsy. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988; 105: 100-107
- 132 Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and Syndromes of Neuroborreliosis. J Neurol 1998; 245: 262-272
- 133 Oschmann P, Kraiczy P. Borreliose und Frühsommermeningoenzephalitis. 1. Auflage 1998. UNI-MED Verlag, Bremen
- 134 Pachner AR. *Borrelia burgdorferi* in the Nervous System: The New „Great Imitator“. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 56-64
- 135 Paschoud JM. Die Lymphadenosis benigna cutis als übertragbare Infektionskrankheit. Hautarzt 1957; 8: 197-211
- 136 Paul H, Gerth HJ, Ackermann R. Infectiousness for Humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 1986; 263: 473-476
- 137 Peltomaa M, Saxen H, Pyykkö I. Pediatric Facial Paralysis - A Spirochetal Infection with Good Prognosis? Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; Suppl 529: 116-118
- 138 Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs Penicillin G for Acute Neurologic Manifestations in Lyme Borreliosis. Arch Neurol 1989; 46: 1190-1194
- 139 Pfister HW, Rieder G, Preac-Mursic V. Invasion der Liquorraums mit Borrelien ohne meningeale entzündliche Reaktion. In Hassler D, Hrsg.: Borreliose: Fortschritte der Infektiologie. Infection Taschenbuch 1992, MMV Medizin Verlag München

- 140 Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme Borreliosis: Basic Science and Clinical Aspects. *Lancet* 1994; 343: 1013-1016
- 141 Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of Tick Attachment and *Borrelia burgdorferi* Transmission. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 557-558
- 142 Pietrucha DM. Neurological Manifestations of Lyme Disease in Children. In: The Lyme Disease Network of New Jersey, Inc.
- 143 Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in Antibiotically Treated Patients with Lyme Borreliosis. *Infection* 1989; 17: 355-359
- 144 Priem S, Franz J, Krause A. Ätiologie und Pathogenese bakteriell bedingter Arthritiden. *Internist* 1999; 40: 936-944
- 145 Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A. An Optimized PCR Leads to Rapid and Highly Sensitive Detection of *Borrelia burgdorferi* in Patients with Lyme Borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 685-690
- 146 Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jürgens D, Horbach I, Fehrenbach FJ. Seroprevalence of Lyme Borreliosis in Forestry Workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 372-377
- 147 Renatus E, van Thiel D, Grempe M, Hrsg.. Report: Borreliose. *Münch Med Wschr* 1989; 131: 92-98
- 148 Robert Koch Institut. Surveillance der Borreliose am Beispiel des Bundeslandes Brandenburg. *Epidemiologisches Bulletin* 14/1998: 93-97
- 149 Robert Koch Institut. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Borreliose. *Epidemiologisches Bulletin* 22/1998: 159-161
- 150 Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J. Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis. *Infection* 1996; 24: 88-90
- 151 Rosa PA. Microbiology of *Borrelia burgdorferi*. *Semin Neurol* 1997; 17: 5-10
- 152 Saint Girons I, Gern L, Gray JS, Guy EC, Korenberg E, Nuttall PA, Rijpkema SGT, Schönberg A, Stanek G, Postic D. Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato Species in Europe. *Zentbl Bakteri* 1998; 287: 190-195
- 153 Salazar JC, Gerber MA, Goff CW. Long-term Outcome of Lyme Disease in Children Given Early Treatment. *J Pediatr* 1993; 122: 591-593
- 154 Sandstedt P, Hyden D, Ödkvist LM, Kostulas V. Peripheral Facial Palsy in Children. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 281-285

- 155 Satz N, Ackermann R, Gern L, Aeschlimann A, Ott A, Knoblauch M. Zur Epidemiologie der Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Schweiz Med Wschr 1988; 118: 422-426
- 156 Schaad UB, Flüeler U, Schaub H, Suter H, Vischer D, Caflisch U, Tschumi A, Wick H, Vest M, Durrer D. Durch *Ixodes ricinus*-Spirochäten (*Borrelia burgdorferi*) verursachte Krankheitsbilder (Lyme-Krankheit) bei pädiatrischen Patienten in der Schweiz. Schweiz Med Wschr 1986; 116: 1426-1430
- 157 Schaltenbrand G. Durch Arthropoden übertragene Erkrankungen der Haut und des Nervensystems. MMW 1966; 108: 1557-1562
- 158 Schaltenbrand G. Chronische aseptische Meningitis. Nervenarzt 1949; 20: 433-442
- 159 Schaltenbrand G. Radikulomyelomeningitis nach Zeckenbiss. Münch Med Wschr 1962; 104: 829-834
- 160 Schlittgen R. Einführung in die Statistik. 3.Auflage 1991, Oldenbourg Verlag, München, Wien.
- 161 Schmutzhard E, Stanek G, Pleschette M, Hirschl AM, Pallua A, Schmitzberger R, Schlögl R. Tick-borne Enzephalitis and Lyme Borreliosis - a Prospective Epidemiological Study from Tyrol. Infection 1988; 16: 269-272
- 162 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The Long-Term Clinical Outcomes of Lyme Disease. Ann Int Med 1994; 121: 560-567
- 163 Shapiro ED, Seltzer EG. Lyme Disease in Children. Semin Neurol 1997; 17: 39-43
- 164 Shresta M, Grodzicki RL, Steere AC. Diagnosing Early Lyme Disease. Am J Med 1985; 78: 235-240
- 165 Sigal LH. Immunologic Mechanisms in Lyme Neuroborreliosis: The Potential Role of Autoimmunity and Molecular Mimicry. Semin Neurol 1997; 17: 63-68
- 166 Smith PF, Benach JL, White DJ, Stroup DF, Morse DL. Occupational Risk of Lyme Disease in Endemic Areas of New York State. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 289-301
- 167 Smouha EE, Coyle PK, Shukri S. Facial Nerve Palsy in Lyme Disease: Evaluation of Clinical Diagnostic Criteria. Am J Otol 1997; 18: 257-261



- 168 Sood SK, Salzman MB, Johnson BJB, Happ CM, Feig K, Carmody L, Rubin LG, Hilton E, Piesman J. Duration of Tick Attachment as a Predictor of the Risk of Lyme Disease in an Area in which Lyme Disease Is Endemic. *J Infect Dis* 1997; 175: 996-999
- 169 Stanek G, Pletschette M, Flamm H, Hirschl AM, Aberer E, - Kristoferitsch W, Schmutzhard E. European Lyme Borreliosis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 274-282
- 170 Starke F, Hofmann H, Wallich R, Fuchs D, Schröter M, Simon MM, Kramer MD. Untersuchungen zur Kreuzreaktion von *Borrelia burgdorferi*-Antigenen mit Serumantikörpern gegen *Treponema pallidum*. In Hassler D Hrsg.: *Borreliose - Fortschritte der Infektiologie*. Infection Taschenbuch 1992, MMV Medizin Verlag München
- 171 von Stedingk LV, Olsson I, Hanson HS, Asbrink E, Hovmark A. Polymerase Chain Reaction for Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in Skin Lesions of Early and Late Lyme Borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 1-5
- 172 Steere AC. Lyme Disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586-596
- 173 Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE. Lyme Carditis: Abnormalities of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 8-10
- 174 Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of Chronic Lyme Arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 Alleles. *N Engl J Med* 1990; 323: 219-223
- 175 Steere AC, Grodzicki AN, Kornblatt JE, Craft JE, Barbour AG, Schmidt GP, Johnson E, Malawista SE. The Spirochetal Etiology of Lyme Disease. *N Engl J Med* 1983; 30: 733-740
- 176 Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, Malawista SE. Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 22-26
- 177 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Andiman DA. A Cluster of Arthritis in Children and Adults in Lyme, Connecticut. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 824
- 178 Steere AC, Taylor E, Wilson ML, Levine JF, Spielman A. Longitudinal Assessment of the Clinical and Epidemiological Features of Lyme Disease in a Defined Population. *J Infect Dis* 1986; 154: 295-300
- 179 Stiernstedt GT, Granström M, Hederstedt B, Sköldenberg B. Diagnosis of Spirochetal Meningitis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Indirect Immunofluorescence Assay in Serum and Cerebrospinal Fluid. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 819-825

- 180 Stiernstedt G, Gustafsson R, Karlsson M, Svenungsson B, Sköldenberg B. Clinical Manifestations and Diagnosis of Neuroborreliosis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 46-55
- 181 Strle F, Stantic-Pavlinic M. Lyme Disease in Europe. *N Engl J Med* 1996; 334: 803
- 182 Svenungsson B, Lindh G. Lyme Borreliosis - an Overdiagnosed Disease? *Infection* 1997; 25: 140-143
- 183 Szer IS, Taylor E, Steere AC. The Long-term Course of Lyme Arthritis in Children. *N Engl J Med* 1991; 325: 159-163
- 184 Thyresson N. The Penicillin Treatment of *Acrodermatitis atrophicans chronica* (Herxheimer). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1949; 29: 572-621
- 185 Valesova M, Mailer H, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J. Long-Term Results in Patients with Lyme Arthritis Following Treatment with Ceftriaxone. *Infection* 1996; 24: 98-102
- 186 Williams CL, Curran AS, Lee AC, Sousa VO. Lyme Disease: Epidemiologic Characteristics of an Outbreak in Westchester County, NY. *Am J Public Health* 1986; 76: 62-65
- 187 Williams CL, Strobino B, Lee A, Curran AS, Benach JL, Inamdar S, Cristofaro R. Lyme Disease in Childhood: Clinical and Epidemiologic Features of Ninety Cases. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 10-14
- 188 Wilske B, Fingerle V. Diagnostik und Therapie der Borreliose. *MMW-Fortschr Med* 2000; 142: 28-33
- 189 Wilske B, Preac-Mursic V, Göbel UB, Graf B, Jauris S, Soutschek E, Schwab E, Zumstein G. An OspA Serotyping System for *Borrelia burgdorferi* Based on Reactivity with Monoclonal Antibodies and OspA Sequence Analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 340-350
- 190 Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, Kühbeck R, Barbour AG, Kramer M. Antigenic Variability of *Borrelia burgdorferi*. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 126-143
- 191 Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Einhäupl K. Serological Diagnosis of Erythema Migrans Disease and Related Disorders. *Infection* 1984; 12: 331-337
- 192 Wilske B, Steinhuber R, Bergmeister H, Fingerle V, Schierz G, Preac-Mursic V, Vanek E, Lorbeer B. Borreliose in Süddeutschland. *Dtsch med Wschr* 1987; 112: 1730-1736
- 193 Zellweger H. Über die chronische allergische Meningitis. *Helv Paediatr Acta* 1946; 1: 417-426

## 7 Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Erythema migrans an der Wange [22]	5
Abbildung 2	Lymphadenosis cutis benigna am Ohrläppchen [22]	7
Abbildung 3	Acrodermatitis chronica atrophicans, akutes Stadium [22]	8
Abbildung 4	Acrodermatitis chronica atrophicans, chronisches Stadium [22]	9
Abbildung 5	Ixodes ricinus (Nymphe) [22]	14
Abbildung 6	Zeckenzyklus [22]	15
Abbildung 7	Borrelia burgdorferi [22]	17
Abbildung 8	Schematischer Aufbau eines Festphasen-IgM-ELISA [133]	21
Abbildung 9	Borrelia burgdorferi Westernblot [133]	22
Abbildung 10	Zwei-Stufen-Schema der serologischen Borrelien-Diagnostik [133]	23
Abbildung 11	Altersverteilung aller Patienten im Laboreinzugsgebiet, bei denen Antikörper gegen Borrelia burgdorferi bestimmt wurden	29
Abbildung 12	Altersverteilung der Kinder im Laboreinzugsgebiet, bei denen Antikörper gegen Borrelia burgdorferi bestimmt wurden	29

Abbildung 13	Altersverteilung aller Patienten im Laboreinzugsgebiet, bei denen im Liquor Antikörperbestimmungen gegen <i>Borrelia burgdorferi</i> durchgeführt wurden	31
Abbildung 14	Altersverteilung der Patienten der Kinderklinik, bei denen Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i> bestimmt wurden	33
Abbildung 15	Altersverteilung in der Seroprävalenz-Studie	34
Abbildung 16	Relative Antikörperhäufigkeit der Einsendungen aus dem Laboreinzugsgebiet (bezogen auf die Patientenzahl einer Altersgruppe)	39
Abbildung 17	relative Antikörperhäufigkeit bei Kindern im Laboreinzugsgebiet	40
Abbildung 18	Bewertung der Ergebnisse aller Laboreinsendungen von Patienten bis 15 Jahre	41
Abbildung 19	Bewertung der Ergebnisse aller Laboreinsendungen von über 15-jährigen Patienten	41
Abbildung 20	relative Antikörperhäufigkeit im Liquor	43
Abbildung 21	Bewertung der Borrelienserologie im Serum von Patienten der Kinderklinik	45
Abbildung 22	Altersverteilung seröser Meningitiden	52
Abbildung 23	Jahreszeitliche Verteilung seröser Meningitiden	53
Abbildung 24	Ursachen seröser Meningitiden	54
Abbildung 25	Altersverteilung der Patienten mit Fazialisparese	56
Abbildung 26	Jahreszeitliche Verteilung der Fazialis paresen	56
Abbildung 27	Ursachen der Fazialis paresen	57

## **8 Anhang**

Literaturübersicht Epidemiologie

Tabelle: Borreliosepatienten der Kinderklinik

Danksagung

Lebenslauf

## Literaturübersicht Epidemiologie

Autor	Jahr	untersuchtes Kollektiv	Prävalenz	Region
Aeschlimann [1]	1988	Waldläufer	19,8% IgG	Schweizer Hochland
		asymptomatische Bevölkerung	26,6% IgG	Aarberg/Schweiz
Altpeter [4]	1992	neurologische Patienten	4,8% IgM 10,1% IgG	Schweiz
		Blutspender	4,1% IgM 10,7% IgG	
Anda [5]	1993	Laboreinsendungen	7%	Spanien
Berglund [18]	1991	Bevölkerung (Endemiegebiet)	21% IgG	Aspö/Südschweden
Burek [26]	1992	allg. Bevölkerung	9,7% IgG	Kroatien
		Kontrollgruppe high risk Zone	44% IgG	
		Kontrollgruppe low risk Zone	8% IgG	
		Waldarbeiter	42,9% IgG	
Carlsson [29]	1998	Blutspender	19,7% IgG	Aland-Inseln Finnland
Chmielewska-Badora [31]	1998	Waldarbeiter	26-38,6%	Ost-Polen
		Bauern	11-28,1%	
		Blutspender	6%	
		Patienten neurol. Klinik	12,2%	
		Patienten dermatol. Klinik	27,1%	
Christen [34]	1987-9	asymptomatische Kinder pädiatrische Klinik	3,3% IgG/M	Niedersachsen
Clement [38]	1994	Rekruten	3,2% IgG	Belgien
Costello [39]	1986	von Zecken gebissene Einwohner	9% IgG	Connecticut
Fahrer [54]	1988	Orientierungsläufer	19,8% IgG 3,7 % IgM	Schweiz
		Blutspender	8% IgG 0% IgM	
Gustafson [64]	1994	Bewohner	7-29% IgG	Großraum Stockholm
Guy [66]		Waldarbeiter	25% IgG	Großbritannien
Hanrahan [71]	1984	Einwohner	9,7% IgG	New York State
Hassler [76]	1992	Durchschnittsbevölkerung	16,9% IgG	Nordbaden
Hülße [87]	1995	Normalbevölkerung	8%	Mecklenburg/V.
Kaiser [101]	1997	Einwohner	12,5% IgG	Freiburg
Münchhoff [120]		Waldarbeiter	13,7% IgG	Bayern
Nada [123]	1989	Waldarbeiter	35% IgG	Solothurn/Schweiz
		Blutspender	33% IgG	Solothurn
RKI (14/98) [148]	1995/6	nicht selektierte Seren einer Laborpraxis	8% IgG	Ost-Brandenburg

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>untersuchtes Kollektiv</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Region</b>
Rath [146]	1996	Waldarbeiter	8% IgG 0,1% IgM	Brandenburg
		Blutspender	4% IgG 0% IgM	Brandenburg
Satz [155]	1988	beschwerdefreie Einwohner	9,5% IgG	Männedorf/Schweiz
Steere [172]	1986	asymptomatische Bewohner	8% IgG	Great Island/Massechusets
		asymptomatische Kinder	0%	
Wilske [192] (DMW)	1985- 1986	Lyme-Serologie Max-v.-Pettenkoferinstitut 1985- 86	11% IgG/M	München/Oberbayern
		gesunde Kontrollgruppe	2,2% IgG/M	

Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Zeckenstich	Inkub.zeit (d)	Serum-IgG	Serum-IgM	Liquor-IgG	Liquor-IgM	Liquor-Zellzahl	Liquor-Eiweiß	Serum-CRP	Leukozyten	Meningismus	Temperatur	Therapie	Auskommen
W.G.	10	m	Facialisparese re. + SM	ja re. Ohr	21	grenzwertig	positiv	negativ	neg	130	n	0,3	8900	leicht	38,2	Rocephin/Claforan	gebessert
L.K.	2	w	Facialisparese re. + SM, Z.n. E.M.	ja, li. Ohr	14	schwach pos.	positiv	negativ	neg	190	n	0,6	15700	nein	normal	Rocephin/Amoxypen	geheilt
S.F.	9	m	Facialisparese re.	ja, Lok.?	30	positiv	positiv	grenzwertig	neg.	0	n	0	norma l	nein	normal	Rocephin	idem
J.G.	13	m	Facialisparese li., Z.n. E.M.	ja, Lok?	21	grenzwertig	grenzwertig	kein Liquor				0,4	11100	nein	normal	Rocephin	geheilt
M.P.	8	m	Hyperkinesie	nein		positiv	positiv	positiv	neg.	2	n	0,3	9400	nein	normal	Rocephin	geheilt
C.S.	2	m	seröse Meningitis, Z.n. E.M.	ja, Lok. Ohr	80	positiv	positiv	positiv	pos.	832	?	0,8	12100	ja	normal	Penicillin	geheilt
H.M.	12	m	seröse Meningitis	fragl.	90	grenzwertig	grenzwertig	positiv	pos.	0	163	0,1	7200	ja	normal	Rocephin	geheilt
S.S.	10	m	seröse Meningitis	ja, Lok?	90	grenzwertig	schwach pos. (Serokon- version)	positiv	pos.	475	76	0,3	9600	nein	normal	Rocephin	geheilt
D.M.	8	m	Lyme-Arthritis re. Hüfte	nein		positiv	schwach pos.					6,4	15000		normal	Sobelin/Penicillin	geheilt
M.W.	8	m	Lyme-Arthritis re. Knie	ja, Lok?	60	positiv	schwach pos.					0	6200		normal	Rocephin	geheilt
C.W.	9	m	Erythema migrans li. Ohr / Kiefer	ja, Lok?	7	negativ	negativ					0,4	5700		normal	Amoxypen	geheilt
F.B.	2	m	Erythema migrans glutaal	ja, glutaal	45	negativ	negativ					0,5	9200		normal	Amoxycillin	geheilt
H.H.	7	m	Z.n. E.m. vor 3 Jahren (Antibiose)			negativ	negativ										
F.W.	8	w	Z.n. E.m. vor 3 Monaten, z.A. Neuroborreliose bei passagärer Schstörung	ja, rezidivierend, Lok.?	90	positiv	negativ	negativ	neg	21	nor mal	0,2	6200	nein	normal	Rocephin bis Erhalt der Serologie	



Ich danke...

Herrn Prof. Dr. Peller für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie seine Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Rodt für die Überlassung des umfangreichen Datenmaterials, seine Beratung und die großzügige Unterstützung bei den zusätzlichen Laboruntersuchungen.

Frau Schulz, Frau Dr. Löw, Herrn Dr. Ockert, den Archivaren und medizinisch-technischen Assistentinnen des Klinikums Rosenheim sowie

Frau Kösel und Herrn Lobinger vom Labor Prof. Dr. Rodt – Dr. Mildner – Dr. Rossmann

für ihre tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Und last not least meinem Ehemann für seine Unterstützung bei Hard- und Softwareproblemen.

## Lebenslauf

23.2.1963	geboren am 23.2.1963 als Tochter des Bundesbahnbeamten Wilhelm Schneider und seiner Frau Gerda
1969-1973	Besuch der Grundschule Rosenheim Fürstätt
1973-1982	Besuch des Karolinen-Gymnasiums Rosenheim, Abschluß mit dem Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife
1982-1983	Studium der Chemie an der LMU München
1983-1989	Studium der Humanmedizin an der LMU München, Abschluß mit dem Staatsexamen und Teilapprobation als Ärztin im Praktikum
1988	Eheschließung mit dem Arzt Dr. Michael Schiller
6-11/1989	ÄiP in der Allgemeinarztpraxis Drs. Ihler/Bauer, Rosenheim
11/89-12/90	ÄiP in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rosenheim, Approbation als Ärztin
12/90-12/94	Assistenzärztin in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rosenheim
1994	Geburt der Tochter Katharina, seither beurlaubt
seit 8/96	wiederholte Praxisvertretungen als prakt. Ärztin
seit 10/98	Bereitschaftsdienstärztin in der Simsseeklinik Bad Endorf
2001	Geburt der Söhne Konstantin und Benedikt